

On-X[®]

CE
2797

Prosthetic Heart Valve

Instructions for Use

Including Aortic Valve INR 1.5–2.0 Update

On-X[®] Mitral Heart Valve with Standard Sewing Ring - REF ONXM

On-X[®] Mitral Heart Valve with Conform-X[®] Sewing Ring - REF ONXMC

On-X[®] Aortic Heart Valve with Standard Sewing Ring and Extended Holder - REF ONXAE

On-X[®] Aortic Heart Valve with Conform-X[®] Sewing Ring and Extended Holder - REF ONXACE

On-X[®] Aortic Heart Valve with Anatomic Sewing Ring and Extended Holder - REF ONXANE

ENGLISH.....	3
BULGARIA (Български).....	27
CROATIAN (Hrvatski).....	51
CZECH (Česky).....	75
DANISH (Dansk).....	99
DUTCH (Nederlands).....	123
ESTONIAN (Eesti).....	147
FARSI (فارسی).....	171
FINNISH (Suomi).....	195
FRENCH (Français).....	219
GERMAN (Deutsch).....	243
GREEK (Ελληνικά).....	267
HUNGARIAN (Magyar).....	291
INDONESIAN (Bahasa Indonesia).....	315
ITALIAN (Italiano).....	339
LATVIAN (Latviski).....	363
LITHUANIAN (Lietuvių k).....	387
NORWEGIAN (Norsk).....	411
POLISH (Polski).....	435
PORTUGUESE-BRAZIL (Português).....	459
PORTUGUESE-PORTUGAL (Português).....	483
ROMANIAN (Română).....	507
RUSSIAN (РУССКИЙ).....	531
SERBIAN (Српски).....	555
SLOVAK (Slovenčina).....	579
SLOVENIAN (Slovenščina).....	603
SPANISH (Español).....	627
SWEDISH (Svenska).....	651
TURKISH (Türkçe).....	675

ON-X® PROSTHETIC HEART VALVE

INSTRUCTIONS FOR USE

On-X® Mitral Heart Valve with Standard Sewing Ring

On-X® Mitral Heart Valve with Conform-X® Sewing Ring

On-X® Aortic Heart Valve with Standard Sewing Ring and Extended Holder

On-X® Aortic Heart Valve with Conform-X® Sewing Ring and Extended Holder

On-X® Aortic Heart Valve with Anatomic Sewing Ring and Extended Holder

The current revision of all On-X LTI IFUs may be found at:
<http://www.onxlti.com/ifu>

TABLE OF CONTENTS

ON-X® PROSTHETIC HEART VALVE	3
INSTRUCTION FOR USE	5
1. DEVICE DESCRIPTION	5
2. INDICATIONS FOR USE	5
3. CONTRAINDICATIONS	5
4. WARNINGS AND PRECAUTIONS	6
4.1 WARNINGS	6
4.2 PRECAUTIONS	6
5. POTENTIAL ADVERSE EVENTS	6
6. INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT	6
6.1 SPECIFIC PATIENT POPULATION.....	6
7. PATIENT COUNSELING	7
8. HOW SUPPLIED	7
8.1 AVAILABLE MODELS AND SIZES	7
8.2 PACKAGING	7
8.3 STORAGE	8
8.4 ACCESSORIES	8
8.5 ACCESSORY CLEANING AND STERILIZATION.....	9
9. DIRECTIONS FOR USE	9
9.1 PHYSICIAN TRAINING	9
9.2 STERILIZATION AND RESTERILIZATION	9
9.3 HANDLING AND PREPARATION INSTRUCTIONS	9
9.4 DEVICE IMPLANTATION	11
9.5 SUTURING TECHNIQUES.....	12
9.6 LEAFLET MOTION ASSESSMENT AND VALVE ROTATION.....	13
9.7 VALVE ORIENTATION	13
10. POSTOPERATIVE INFORMATION	13
10.1 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) COMPATIBILITY	13
10.2 RETURNED GOODS	14
11. PATIENT INFORMATION	14
11.1 PATIENT REGISTRATION	14
11.2 PATIENT RECORD CARD	14
11.3 PATIENT INFORMATION BOOKLET.....	14
12. DISCLAIMER OF WARRANTIES	14
APPENDIX A	15
1. ADVERSE EVENTS	15
1.1 OBSERVED ADVERSE EVENTS	15
2. CLINICAL STUDIES	15
2.1 PREMARKET TRIALS	15
2.2 POSTMARKET TRIAL OF LOWER TARGET ANTICOAGULATION..	15

LIST OF FIGURES

Figure 1: Aortic and Mitral Profiles	5
Figure 2: Aortic and Mitral Valve Holders.....	7
Figure 3a: Sizer and Replica Sizer	8
Figure 3b: Sizer	8
Figure 4: Instrument Handle	9
Figure 5: Rotator	9
Figure 6: Leaflet Probe	9
Figure 7a. Twist-off outer lid	10
Figure 7b. Remove by pull tab... ..	10
Figure 7c. ...or invert on sterile field.....	10
Figure 8a. Peel-off outer lid	10
Figure 8b. Remove by pull tab... ..	10
Figure 8c. ...or invert on sterile field	10
Figure 9. Opening the inner container.....	11
Figure 10. Inserting the instrument handle.....	11
Figure 11. Aortic replica sizers verify the aortic valve.....	11
Figure 12. Supra-annular valve positioning.....	12
Figure 13. Sewing ring cross-sections.....	12
Figure 14. Removing the valve holder	12
Figure 15. Insert valve rotator	13
Figure 16. Pivot axis of the mitral valve positioned anti-anatomically.....	13
Figure 17. INR Distributions	17

LIST OF CHARTS

Chart 1: Patient Follow-up Over Time	19
--	----

LIST OF TABLES

Table 1: On-X Valve Specifications (millimeters)	7
Table 2: Sizer Selections.....	8
Table 3: Aortic Replacement Observed Adverse Event Rates	19
Table 4: Mitral Replacement Observed Adverse Event Rates.....	20
Table 5: Preoperative Patient Demographics	20
Table 6: Operative Patient Demographics.....	21
Table 7: Number Implanted and Years by Valve Size.....	22
Table 8: Valve Effectiveness Outcomes	22
Table 9: Effectiveness Outcomes, Hemodynamic Results.....	23
Table 10: Preoperative characteristics of test and control groups for high-risk AVR group	24
Table 11: Post-Randomization Linearized Late Adverse Event Rates For High-Risk AVR Group	24
Table 12: Non-Inferiority Analyses.....	25
Table 13: Objective Performance Criteria Analyses for Treatment Group ..	25
Table 14: Definitions.....	26

INSTRUCTION FOR USE

CAUTION: Federal law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician.

1. DEVICE DESCRIPTION

The On-X[®] Prosthetic Heart Valve (Figure 1) is a bileaflet mechanical heart valve, which consists of an orifice housing and two leaflets. The orifice inflow area has a flared inlet designed to reduce flow turbulence, and the outflow rim consists of leaflet guards designed to protect the leaflets while in the closed position. The leaflets rotate around tabs located within the inner circumference of the orifice ring. In the closed position, each leaflet forms a nominal angle of 40° relative to the plane of the orifice. In the open position, the plane of each leaflet forms a nominal angle of 90° relative to the plane of the orifice. The leaflets have a travel arc of 50° to the closed position.

The orifice is composed of graphite substrate coated with On-X[®] Carbon, a pure unalloyed form of pyrolytic carbon. The leaflets consist of On-X[®] Carbon deposited on a graphite substrate, which is impregnated with 10 weight% tungsten to provide radiopacity.

The sewing ring is constructed of polytetrafluoroethylene (PTFE) fabric mounted on the orifice using titanium retaining rings and 5-0 suture material. This form of sewing ring attachment to the orifice allows for rotation of the sewing ring in situ during implantation. Orientation reference marks are provided on the sewing ring for valve orientation.

The On-X[®] Prosthetic Heart Valve is available in 3 aortic and 2 mitral sewing ring configurations. All aortic configurations are available in sizes 19, 21, 23, 25, and 27/29 mm. The standard mitral sewing ring is available in sizes 23, 25, 27/29 and 31/33, while the mitral Conform-X[®] sewing ring is available in size 25/33 only.

Aortic valves, size 19 mm through 25 mm, are designed for intrasupra-annular sewing ring position, while the valve size 27/29 mm is designed for intra-annular sewing ring position. All mitral valve sizes are designed for the supra-annular sewing ring position.

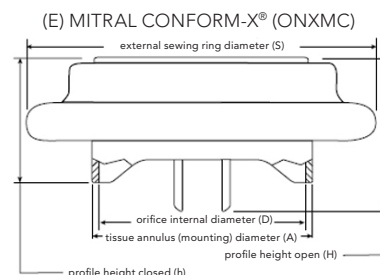
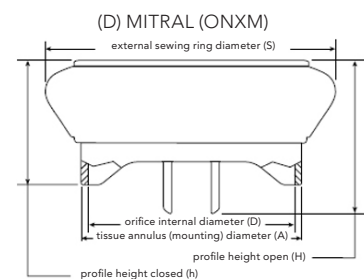
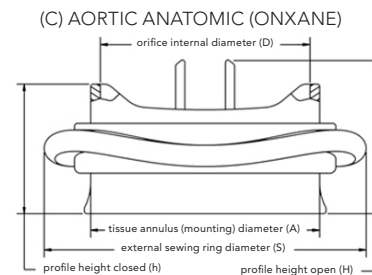
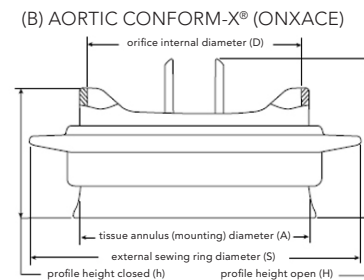
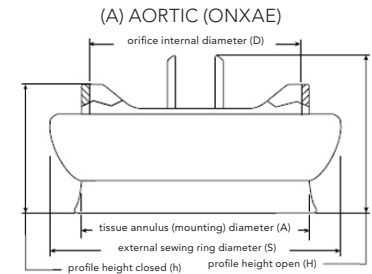
2. INDICATIONS FOR USE

The On-X Prosthetic Heart Valve is indicated for the replacement of diseased, damaged, or malfunctioning native or prosthetic heart valves in the aortic and mitral positions.

3. CONTRAINDICATIONS

The On-X Prosthetic Heart Valve is contraindicated for patients unable to tolerate anticoagulation therapy.

Figure 1: Aortic and Mitral Profiles
(See Table 1 for corresponding dimensions)



4. WARNINGS AND PRECAUTIONS

4.1 Warnings

FOR SINGLE USE ONLY.

DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if:

- the prosthesis has been dropped, damaged, or mishandled in any way;
- the expiration date has elapsed;
- the tamper evident seal is broken;
- the serial number tag does not match the serial number on the container label.

DO NOT pass a catheter, surgical instrument, or transvenous pacing lead through the prosthesis as this may cause valvular insufficiency, leaflet damage, leaflet dislodgment, and/or catheter/instrument/lead entrapment.

DO NOT resterilize the On-X Prosthetic Heart Valve.

4.2 Precautions

Handle the prosthesis with only On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X Prosthetic Heart Valve Instruments. Only On-XLTI On-X Prosthetic Heart Valve sizers should be used during the selection of the valve size; other sizers may result in improper valve selection.

Avoid contacting the carbon surfaces of the valve with gloved fingers or any metallic or abrasive instruments as they may cause damage to the valve surface not seen with the unaided eye that may lead to accelerated valve structural dysfunction, leaflet escape, or serve as a nidus for thrombus formation.

Avoid damaging the prosthesis through the application of excessive force to the valve orifice or leaflets.

5. POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Adverse events potentially associated with the use of prosthetic heart valves (in alphabetical order) include, but are not limited to:

- angina
- cardiac arrhythmia
- endocarditis
- heart failure
- hemolysis
- hemolytic anemia
- hemorrhage
- myocardial infarction
- prosthesis leaflet entrapment (impingement)
- prosthesis nonstructural dysfunction
- prosthesis pannus
- prosthesis perivalvular leak
- prosthesis regurgitation
- prosthesis structural dysfunction

- prosthesis thrombosis
- stroke
- thromboembolism

It is possible that these complications could lead to:

- reoperation
- explantation
- permanent disability
- death

Mechanical prosthetic heart valves produce audible sounds as a normal function of their operation. In some patients, these sounds may be objectionable.

Risk of Re-Use Statement

In accordance with the EU Medical Device Directive, 93/42/EEC, Annex I, Section 13.6h, the device manufacturer must provide information on risks associated with re-use of a single use device. Therefore, the following statement is provided:

The implanted On-X prosthetic heart valve is designed for single use only. Do not re-use the device. In addition to the risks listed in Section 5, re-use may cause procedural complications including device damage, compromised device biocompatibility, and device contamination. Re-use may result in infection, serious injury, or patient death.

6. INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT

Anticoagulation – Adequate anticoagulant or anticoagulant/antiplatelet therapy should be administered. Selection of an anticoagulant or anticoagulant/antiplatelet regimen is based on the particular needs of the patient and the clinical situation.

Patients with an On-X valve in the aortic valve position should be maintained on long-term warfarin anticoagulation which should achieve an International Normalized Ratio (INR) of 2.0 – 3.0 for the first 3 months after valve replacement surgery, after which the INR should be reduced to 1.5 – 2.0. Patients with an On-X valve in the mitral valve position or in multiple valve positions should be maintained at an INR of 2.5 – 3.5 continuously after valve replacement surgery. The addition of a daily aspirin at a dose from 75 to 100 mg is also recommended for patients with an On-X valve in any valve position, unless there is a contraindication to the use of aspirin.

Studies show that stable control of INR provides better clinical results and that patients should be regularly monitored. The use of home monitoring to accomplish stable INR control is recommended.

6.1 Specific Patient Population

The safety and effectiveness of the On-X Prosthetic Heart Valve has not been established for the following specific populations because it has not been studied in these populations:

- patients who are pregnant;
- nursing mothers;
- patients with chronic endocarditis;
- patients requiring pulmonary or tricuspid replacement.

7. PATIENT COUNSELING

- Prophylactic antibiotic treatment must be provided to all patients with prosthetic valves undergoing dental procedures or other potentially bacteremic procedures.
- Patients require anticoagulation or anticoagulant/antiplatelet therapy.
- Patients should be encouraged to complete the Patient ID card provided with the valve and carry it with them at all times.

8. HOW SUPPLIED

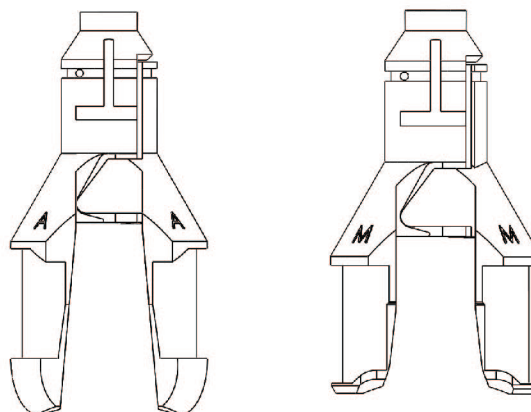
8.1 Available Models and Sizes

The On-X Prosthetic Heart Valve is available in 3 aortic and 2 mitral sewing ring configurations. All aortic configurations are available in sizes 19, 21, 23, 25, and 27/29 mm. The standard mitral sewing ring is available in sizes 23, 25, 27/29 and 31/33 mm, while the Mitral Conform-X sewing ring is available in size 25/33 only.

Aortic valves, size 19 mm through 25 mm, are designed for intrasupra-annular sewing ring position, while the valve size 27/29 mm is designed for intra-annular sewing ring position. All mitral valve sizes are designed for the supra-annular sewing ring position.

Figure 2: Aortic and Mitral Valve Holders

Extended Aortic Holder Mitral Holder



The dimensional and model specifications for all available sizes of the On-X Prosthetic Heart Valve are shown in Table 1 and Figure 1. The symbol SZ mm on the box, container labels, and implant registration card refers to the tissue annulus diameter of the valve in millimeters.

8.2 Packaging

The On-X Prosthetic Heart Valve is provided sterile, mounted on a holder, in a double-sealed plastic container. The package consists of the following items:

- Outer box
- Patient record card
- Plastic valve container
- Implant registration card
- Plastic valve holder
- Valve serial number tag
- Instructions for use (booklet or Website Reference Card)

Table 1: On-X Valve Specifications (millimeters)

Model Designator	Size/Type	Tissue Annulus (mounting) Diameter (A)	Orifice Internal Diameter (D)	External Sewing Ring Diameter (S)	Profile Height (closed) (h)	Profile Height (open) (H)	Internal Orifice Area (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aortic	19	17.4	23	10.8	13.3	228
ONXAE-21*	21 Aortic	21	19.4	26	11.9	14.7	284
ONXAE-23*	23 Aortic	23	21.4	29	13.1	16.1	344
ONXAE-25*	25 Aortic	25	23.4	32	14.2	17.8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortic	27-29	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXACE-19*	19 Aortic Conform-X	19	17.4	27	10.8	13.3	228
ONXACE-21*	21 Aortic Conform-X	21	19.4	30	11.9	14.7	284
ONXACE-23*	23 Aortic Conform-X	23	21.4	33	13.1	16.1	344
ONXACE-25*	25 Aortic Conform-X	25	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aortic Conform-X	27-29	23.4	36	14.2	17.8	411
ONXANE-19*	19 Aortic Anatomic	19	17.4	27	10.8	13.3	228
ONXANE-21*	21 Aortic Anatomic	21	19.4	30	11.9	14.7	284
ONXANE-23*	23 Aortic Anatomic	23	21.4	33	13.1	16.1	344
ONXANE-25*	25 Aortic Anatomic	25	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aortic Anatomic	27/29	23.4	36	14.2	17.8	411
ONXM-23**	23 Mitral	23	21.4	31	13.1	16.1	344
ONXM-25	25 Mitral	25	23.4	33	14.2	17.8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitral	27-29	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitral	31-33	23.4	36	14.2	17.8	411
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23.4	39	14.2	17.8	411

* Not available in all markets

** Not available in the USA

Refer to Figure 1 for location of measured dimensions. Values given are nominal within the tolerance band.

Instruments for implantation of the On-X Prosthetic Heart Valve are supplied separately, **NON-STERILE**, and must be cleaned and sterilized prior to use as outlined in section 8.5.

8.3 Storage

The sterility expiration date of the On-X Prosthetic Heart Valve is recorded on the outer package label. Appropriate inventory control should be maintained so that prostheses with earlier expiration dates are preferentially implanted and expiration is avoided. To protect the valve, it should be stored in its outer box until used. The storage environment should be clean, cool, and dry.

8.4 Accessories

The On-X Prosthetic Heart Valve is designed to be used only with On-XLTI On-X instruments. The instruments, supplied separately, are provided as a set, which includes sizers, rotators, an instrument handle, and a leaflet probe. The instruments are reusable.

CAUTION: Sizers and instrument handles have metallic regions that are bendable. Repeated bending of these metallic regions can lead to fatigue and fracture. To avoid instrument fracture during use, the stem should be inspected for surface cracks before and after each time it is bent. If metal fatigue surface cracks are present, the sizer and/or instrument handle should be discarded and replaced. Contact On-XLTI Customer Service to order replacements.

CAUTION: Leaflet probes and rotators are flexible, but are not intended to be bent to a permanently deformed state.

Sizer

The sizer is used to gauge the resulting tissue annulus diameter after the annulus is prepared for implant. The sizer has a bendable stem on each end. The sizers are cylindrical for size 19 mm through 25 mm valves and conical for size 27/29 mm and 31/33 mm valves (Figure 3a and 3b). To facilitate sizer selection, refer to Table 2.

Replica Sizers

Aortic replica sizers are provided for all aortic valve sizes (Figure 3a). They model the On-X standard aortic valve profile. They are used after sizing for standard, Conform-X, and Anatomic sewing ring configurations to assure fit of the aortic valve without obstruction of the coronary arteries. The size 19 through 25 aortic replica sizers shape is intended to model intrasupra-annular positioning. The size 27/29 aortic replica sizer is intended to model intra-annular positioning.

Figure 3a: Sizer and Replica Sizer

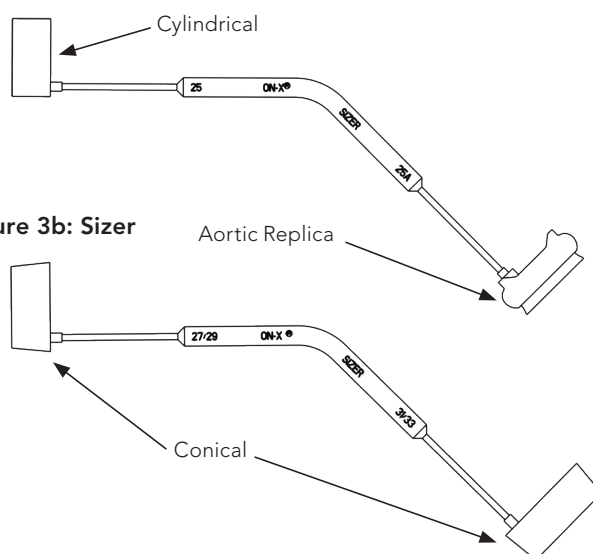


Figure 3b: Sizer

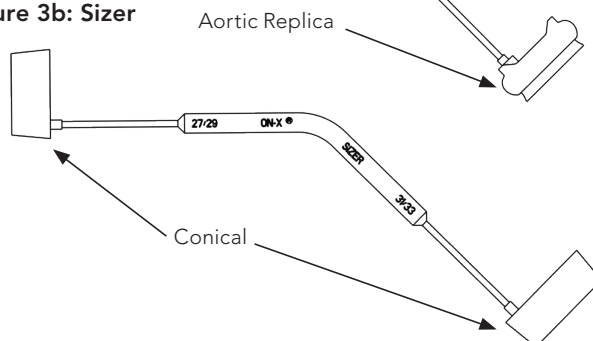


Table 2: Sizer Selections

Size	Valve Type	Sizer Choice		Position of sewing ring
		Sizer Type	Use Replicate Sizer	
19	Aortic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
21	Aortic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
23	Aortic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
25	Aortic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
27/29	Aortic	Conical	YES	Intra-annular
19*	Aortic Conform-X	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
21*	Aortic Conform-X	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
23*	Aortic Conform-X	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
25*	Aortic Conform-X	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
27/29*	Aortic Conform-X	Conical	YES	Intra-annular
19*	Aortic Anatomic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
21*	Aortic Anatomic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
23*	Aortic Anatomic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
25*	Aortic Anatomic	Cylindrical	YES	Intrasupra-annular
27/29*	Aortic Anatomic	Conical	YES	Intra-annular
23*	Mitral	Cylindrical	NO	Supra-annular
25	Mitral	Cylindrical	NO	Supra-annular
27/29	Mitral	Conical	NO	Supra-annular
31/33	Mitral	Conical	NO	Supra-annular
25/33	Mitral Conform-X	Cylindrical or Conical	NO	Supra-annular

* Not available in all markets

Instrument Handle

The instrument handle (Figure 4) facilitates holding the valve or the rotator during surgery. The instrument handle is comprised of a grip, a bendable stem, and a tip.

Rotator

The valve rotator (Figure 5) is used for reorienting an in situ valve and may be used to verify leaflet mobility. The rotator consists of a plastic head with a centrally located leaflet probe and an attached handle.

The rotator may be used with or without the instrument handle attached. To attach the rotator to the instrument handle, insert the instrument handle tip directly into the slot on the end of the rotator handle. The rotator snaps into place after the application of a light insertion force.

Leaflet Probe

The leaflet probe (Figure 6) is a flexible rod with tapered ends. The leaflet probe may be used to gently move the leaflets to verify that they open and close freely.

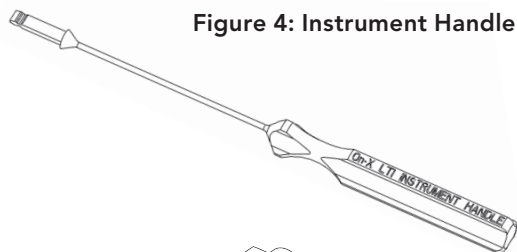


Figure 4: Instrument Handle

Figure 5: Rotator

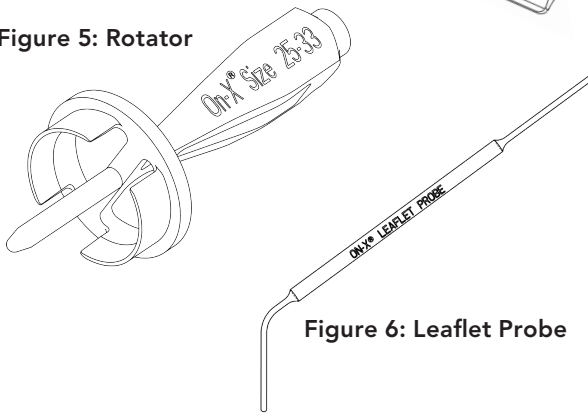


Figure 6: Leaflet Probe

8.5 Accessory Cleaning and Sterilization

Instruments for implantation of the On-X Prosthetic Heart Valve are supplied separately, NON-STERILE, and must be cleaned and sterilized prior to use. Standard hospital surgical instrument cleaning procedures must be used. Note: the metallic instruments are made of titanium. The plastic instruments are made of polyphenylsulfone. Materials used in these instruments can withstand standard steam and flash steam sterilization.

WARNING: These instruments are NOT provided sterile. They must be properly cleaned and sterilized prior to each use.

WARNING: DO NOT sterilize instruments with any method of sterilization other than steam. Damage to some items could result from use of other sterilization methods.

WARNING: The rotator must be removed from the handle after use and prior to cleaning. A force greater than the insertion force is required to remove the rotator from the instrument handle.

9. DIRECTIONS FOR USE

WARNING: DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if:

- the prosthesis has been dropped, damaged, or mishandled in any way;
- the expiration date has elapsed;
- the tamper evident seal is broken;
- the serial number tag does not match the serial number on the container label.

9.1 Physician Training

No special training is required to implant the On-X Prosthetic Heart Valve. The techniques for implanting this prosthesis are similar to those used for any mechanical heart valve prosthesis.

9.2 Sterilization and Resterilization

The On-X Prosthetic Heart Valve is provided sterile. If the sterility expiration date has passed or if upon removal from the outer box, the valve container is damaged or the sterility barrier is broken, do not use the valve. Call On-XLTI Customer Service and arrange to return the valve and receive a replacement.

WARNING: If during surgery the valve is removed from its container but not used, it must not be repackaged or resterilized. In this situation, the valve must be returned to On-XLTI. Call Customer Service for information before any return is made.

WARNING: Do not resterilize the On-X Prosthetic Heart Valve.

9.3 Handling and Preparation Instructions

CAUTION: Handle the prosthesis with only On-XLTI On-X Prosthetic Heart Valve Instruments. Only On-XLTI On-X Prosthetic Heart Valve sizers should be used during the selection of the valve size; other sizers may result in improper valve selection.

CAUTION: Avoid contacting the carbon surfaces of the valve with gloved fingers or any metallic or abrasive instruments as they may cause damage to the valve surface not seen with the unaided eye that may lead to accelerated valve structural dysfunction, leaflet escape, or serve as a nidus for thrombus formation.

CAUTION: Avoid damaging the prosthesis through the application of excessive force to the valve orifice or leaflets.

Circulating Nurse

1. Check the expiration date on the outer box.

WARNING: DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if the expiration date has elapsed. If a valve is unused, its plastic container is undamaged, and the sterility expiration date has passed, the valve should be returned to On-XLTI.

2. Remove the valve container and package inserts from the outer box. Inspect the container for damage.

WARNING: DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if the prosthesis has been dropped, damaged, or mishandled in any way. If any damage is found, use another valve and arrange for a return through On-XLTI Customer Service.

3. Fill out the implant registration card as completely as local law allows and return to On-XLTI as soon as possible. This allows the patient to be entered into the tracking database, which could be important for future notices regarding the valve. Give the patient record card to the patient or place it in the patient's records.

4. Open the outer container

Twist-off outer lid package design: Rotate the lid counter-clockwise until it stops, then lift the lid off of the container (Figure 7a).

Twist-off Lid Design

Figure 7a. Twist-off outer lid



Figure 7b. Remove by pull tab...

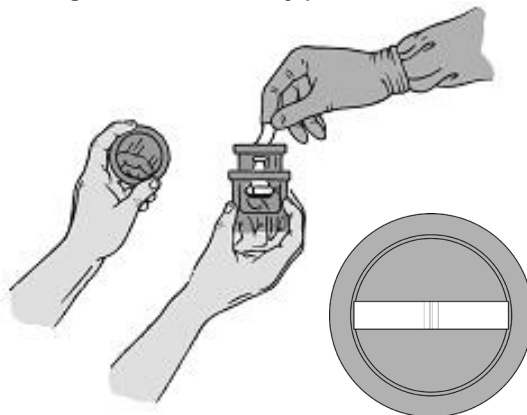
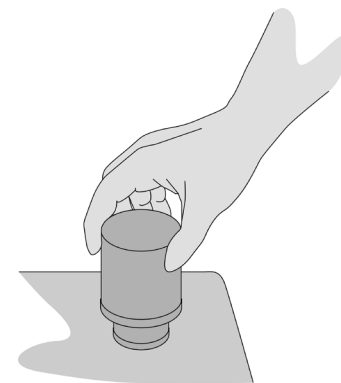


Figure 7c. ...or invert on sterile field



Peel-off Tyvek® lid package design: Grasp the peel tab corner of the lid and pull back towards the center of the container (Figure 8a). Continue peeling until the lid is completely removed.

5. The scrub nurse may remove the sterile inner container from the outer container by gently lifting the pull tab attached to the top of the inner container (Figure 7b or Figure 8b). The inner container is then placed onto the instrument tray. Alternately, the inner container can be placed on the sterile field by gently inverting the outer container slightly above the sterile field (Figure 7c or Figure 8c) and allowing the inner container to slip out onto the sterile field.

Scrub Nurse/Surgeon:

1. Check the tamper evident seal of the inner container.

WARNING: DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if the tamper evident seal has been broken. If the tamper evident seal has been broken, use another valve and arrange for return through On-XLTI Customer Service.

2. Open the inner container by gently twisting the lid to break the tamper-proof seals (Figure 9) and then lifting the lid off the base.

Peel-off Lid Design

Figure 8a. Peel-off outer lid



Figure 8b. Remove by pull tab...

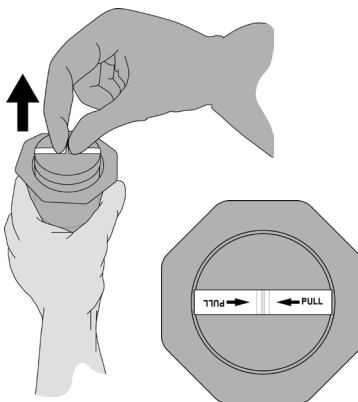


Figure 8c. ...or invert on sterile field



- Press the instrument handle tip into the slot on the valve holder until it snaps firmly into position (Figure 10). Gently lift the valve out of the container and slide the holder plate off the holder.

Carefully grasp the sewing ring with a gloved hand using a light grip and gently turn the instrument handle in either direction. The valve should easily rotate within the sewing ring. Stop rotation testing with an orientation mark aligned with the pivot axis.

WARNING: DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if the valve does not rotate easily. Use another valve and arrange for return through On-XLTI Customer Service.

Figure 9. Opening the inner container

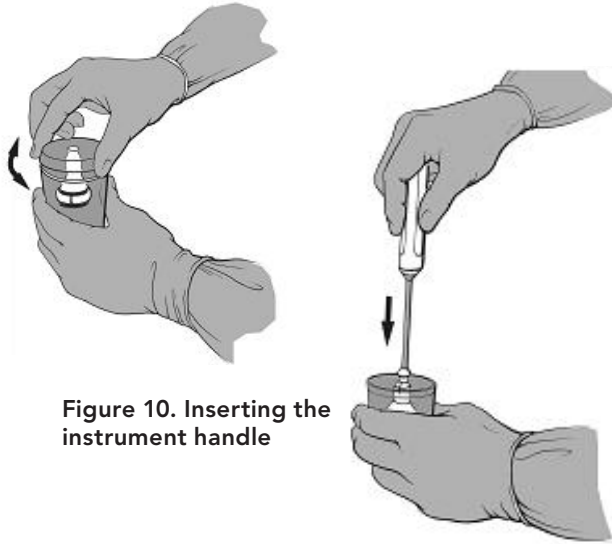


Figure 10. Inserting the instrument handle

- Check the serial number tag against the label on the outer container.

WARNING: DO NOT use the On-X Prosthetic Heart Valve if the serial number tag does not match the container label. Use another valve and arrange for a return through On-XLTI Customer Service.

- Remove the serial number tag by cutting the suture that holds it on the valve. If desired, the tag can be used to check for sterility by standard culture techniques immediately after it is removed.
- The valve is now ready for implantation. To ease positioning during implantation, the instrument handle stem can be bent by grasping the ends of the handle and the stem, then bending. Avoid grasping the valve.

WARNING: DO NOT use the valve for leverage in bending the instrument handle. This could damage the valve and lead to mechanical failure.

9.4 Device Implantation

WARNING: All accessory instruments must be cleaned and sterilized prior to use according to the instrument instructions.

Sizing

Use only On-X Prosthetic Heart Valve sizers when sizing the annulus. Sizers contain cylindrical, conical, and aortic replica ends. Refer to Table 2 to facilitate sizer selection.

Cylindrical sizers correspond to the valve sizes 19 mm through 25 mm. Conical sizers correspond to the valve size 27/29 mm and 31/33 mm. These types of sizers may be used for both aortic and mitral valves.

The correct valve size is determined by obtaining a comfortable, not tight, fit of the sizer within the annulus. When a comfortable fit is found, the corresponding valve size is signified by the identification on the sizer. On-X Mitral Conform-X Prosthetic Heart Valves may be used when a comfortable fit is at or between size 25 and size 33.

Aortic replica sizers are provided for all aortic valve sizes. For size 19 mm through 25 mm aortic valves, the aortic replica sizers are used to verify that the aortic valve can be properly seated in the annulus and that the coronary arteries remain unobstructed. Size 19 mm through 25 mm aortic valves of standard, Conform-X, and Anatomic sewing ring configurations are designed to fit within the annulus at implant such that the exposed carbon flare rests in the annulus and the sewing ring is intrasupra-annular (Figure 11).

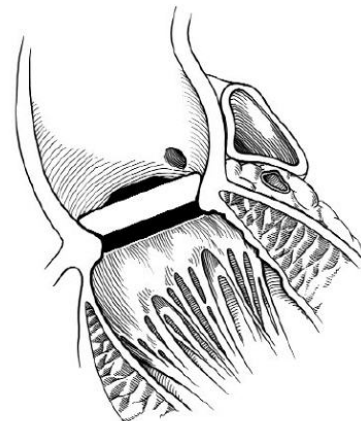
WARNING: DO NOT size the sewing ring of the size 19 mm through 25 mm aortic valve to fit within the annulus.

Size 27/29 mm aortic valves of standard, Conform-X, and Anatomic sewing ring configurations are designed to be placed in an intra-annular position and have a replica sizer to mimic this placement.

All mitral valves, including the On-X Mitral Conform-X Prosthetic Heart Valve, are designed to be placed in a supra-annular position (Figure 12).

CAUTION: Avoid oversizing the valve, as this could lead to interference with valve function.

Figure 11. Aortic replica sizers verify the aortic valve



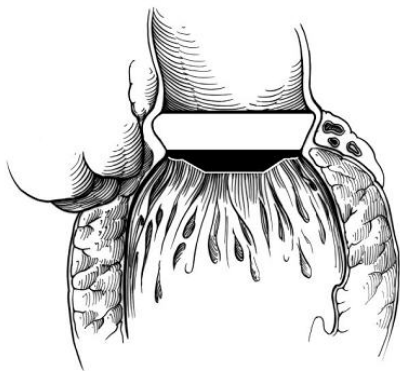
9.5 Suturing Techniques

The suturing techniques vary according to the preferences of the implanting surgeon and patient condition. The aortic valve is designed to have the tissue annulus about the orifice flare. The general consensus among surgeons is that the non-everting interrupted mattress suture technique, with or without pledgets, provides the best conformation of the valve annulus to the outer surface of the flare.

The mitral valves have generally been implanted using a pledgetted or non-pledgetted everting mattress suture technique, although non-everting and continuous suture techniques have also been used with success.

CAUTION: When seating the valve, ensure that no suture material or anatomic structures interfere with leaflet motion. The valve's rotation capability may be helpful in avoiding abnormal residual pathology that could interfere with leaflet motion.

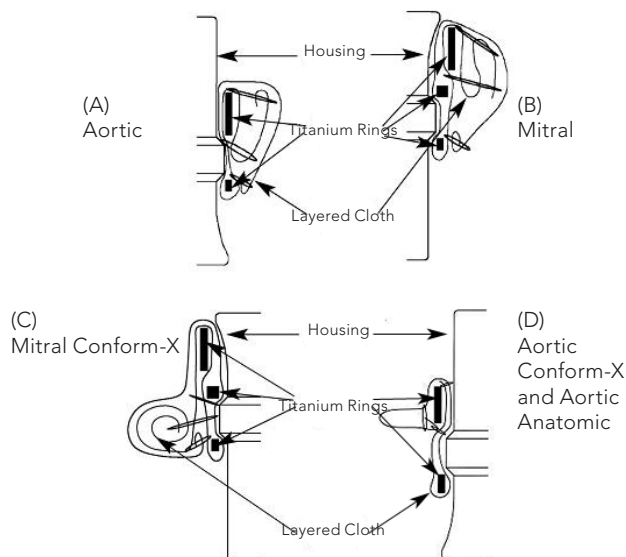
Figure 12. Supra-annular valve positioning



The sutures should be passed through the mid-point of the sewing ring. This allows the sewing ring to remain flexible and conform to the annulus. It also prevents the suture needle from contacting the titanium rings that lie within the sewing ring (Figure 13). The orientation marks on the sewing ring may be used to aid in suture placement.

CAUTION: For the Anatomic sewing ring, the sutures at the three valve commissures must correspond to the three orientation marks on the sewing ring.

Figure 13. Sewing ring cross-sections

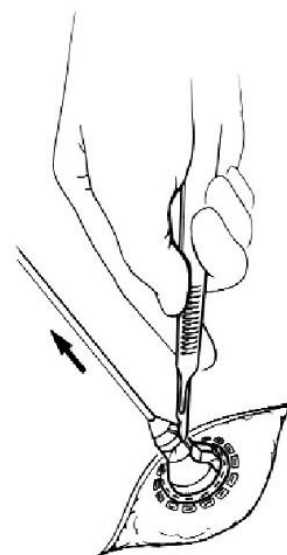


When all the sutures are in place, the valve is advanced into the annulus and the sutures are tied down. For aortic valves, it is suggested that the first 3 knots be tied equidistant to one another and midway between the commissures to stabilize the valve in the annulus. The holder is removed from the valve by carefully cutting the retaining suture as shown in Figure 14, then gently lifting the valve holder with handle out of the valve.

WARNING: Do NOT attempt to reinsert the valve holder into the valve once it has been removed. Aortic and mitral valves use unidirectional valve holders specific to each valve type. (Figure 2.)

CAUTION: Suture ties should be cut short to avoid any potential interference with leaflet motion.

Figure 14. Removing the valve holder



9.6 Leaflet Motion Assessment and Valve Rotation

Leaflet Motion Testing

Once the valve is in place, free motion of the leaflets must be tested. To test leaflet mobility, use the rotator probe or the leaflet probe to gently move the leaflets to verify that they open and close freely.

WARNING: Test the leaflet mobility only with the On-XLTI On-X leaflet probe or the leaflet probe on the end of the rotator.

Rotation

If the leaflets do not move freely, gently rotate the valve in either direction until it reaches a position where leaflet interference is not encountered.

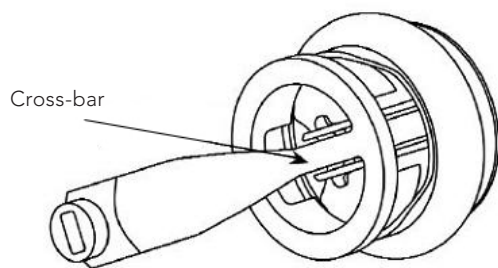
CAUTION: Do not attempt to rotate the valve if any significant resistance to rotation is encountered. The torque required to rotate the valve in situ should be about the same as that required when testing rotation before implantation. If noticeably greater torque is required to rotate, stop attempting rotation. If rotation is necessary and cannot be performed, remove the valve.

The rotator may be used with or without the instrument handle attached. As needed, attach the instrument handle to the rotator by inserting the instrument handle tip into the slot on the end of the rotator handle until it snaps firmly into position.

WARNING: Use only the On-XLTI On-X rotator to rotate the valve in situ. Use only the correspondingly sized rotator. Use of the wrong size rotator could damage the valve.

With the rotator leaflet probe between the leaflets and the cross-bar aligned with the leaflet pivot axis of the valve, carefully insert the valve rotator into the valve until it seats easily in place (Figure 15).

Figure 15. Insert valve rotator



CAUTION: No resistance should be experienced when inserting the rotator. If resistance is encountered, stop, remove, and realign the rotator before attempting to insert the rotator again.

Retest leaflet motion after rotation. If free leaflet motion cannot be achieved, remove the valve.

9.7 Valve Orientation

Aortic:

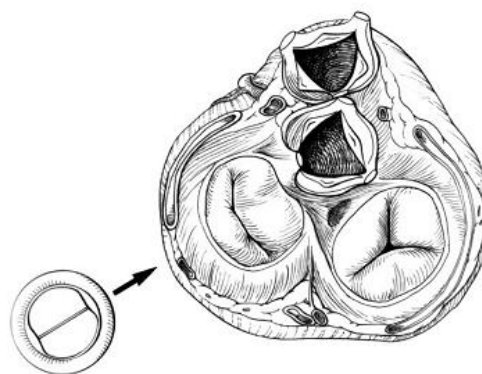
Based on clinical studies, there is no preferred orientation for the Aortic On-X Prosthetic Heart Valves with the standard, Conform-X, or Anatomic sewing ring configurations.

CAUTION: Once the valve is implanted, visually confirm that the coronary ostia are free from potential interference.

Mitral:

Literature suggests that the pivot axis of the mitral valve should be positioned anti-anatomically. Refer to Figure 16.

Figure 16. Pivot axis of the mitral valve positioned anti-anatomically



Mitral Standard and Conform-X

10. POSTOPERATIVE INFORMATION

10.1 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Compatibility

*Note: The following MRI findings apply to all On-X Prosthetic Heart Valve sizes and sewing cuff configurations.



MR Conditional:

The On-X Prosthetic Heart Valve, Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33*, was determined to be MR-conditional according to the terminology specified in the American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Non-clinical testing demonstrated that the On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33, is MR Conditional. A patient with this device can be scanned safely immediately after placement under the following conditions:

Static Magnetic Field:

- Static magnetic field of 3-Tesla or less
- Maximum spatial gradient magnetic field of 720-Gauss/cm or less

MRI-Related Heating:

In non-clinical testing, the On-X Prosthetic Heart Valve, Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33, produced the following temperature rise during MRI performed for 15-min of scanning (i.e., per pulse sequence) in the 3-Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR system:

Highest temperature change +1.6°C

Therefore, the MRI-related heating experiments for the On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33, at 3-Tesla, using a transmit/receive RF body coil at an MR system reported whole body averaged SAR of 2.9-W/kg (i.e., associated with a calorimetry measured whole body averaged value of 2.7-W/kg), indicated that the greatest amount of heating that occurred in association with these specific conditions was equal to or less than +1.6°C.

Artifact Information:

MR image quality may be compromised if the area of interest is in the exact same area or relatively close to the position of the On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33. Therefore, optimization of MR imaging parameters to compensate for the presence of this device may be necessary.

Pulse Sequence	Signal Void Size (mm ²)	Plane Orientation
T1-SE	1,090	Parallel
T1-SE	686	Perpendicular
GRE	1,478	Parallel
GRE	1,014	Perpendicular

10.2 Returned Goods

Prior authorization from On-XLTI Customer Service is required for the return of any product. For any questions regarding the valve or for return authorization, please contact Customer Service.

Licensed under U.S. Patent Nos. 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; Serial No. 09/010,449 allowed; Serial No. 09/224,816 allowed; and other permits and patents pending.

11. PATIENT INFORMATION**11.1 Patient Registration**

In each valve package, there is a Patient Record Card and an Implant Registration Card. On-XLTI requests that the Implant Registration Card be filled out immediately and that the mailing copy be returned to On-XLTI Customer Service. For multiple valve implants, please fill out a card for each valve. On-XLTI will use these data for notification purposes and to help with inventory restocking in the hospital. All patient information remains strictly confidential, and the release of patient-identifying information can be refused if allowed by law.

11.2 Patient Record Card

A Patient Record Card is provided with the prosthesis. Patients should be encouraged to complete the card and carry it with them at all times.

11.3 Patient Information Booklet

On-XLTI has made available a patient information booklet that the physician may choose to provide to the patient prior to discharge. Copies of this booklet are available on request from your On-XLTI sales representative.

12. DISCLAIMER OF WARRANTIES

Because of the complications listed previously that may occur with the use of any heart valve prosthesis and the possibilities of damage, also noted previously, before, during or after implantation, On-XLTI warrants only that the product shall conform to On-XLTI's standard specifications. No other warranty is made by On-XLTI concerning the function of the product in use, and On-XLTI assumes no risk whatsoever as to the results of the use of this product. The entire risk with use of the product is that of the buyer. On-XLTI disclaims all other warranties, respecting the product, expressed or implied, including but not limited to those related to the product's merchantability or fitness for a particular purpose. On-XLTI shall not be liable for any direct, special, consequential or incidental loss, damage or expense related to the use of the product. No person has any authority to alter any of these conditions or to bind On-XLTI to any additional responsibility or warranty in connection with the use of the product.

APPENDIX A

Clinical information as required by FDA (USA)

1. ADVERSE EVENTS

In the European premarket study a total of 184 aortic On-X Prosthetic Heart Valves were implanted in 184 patients at 11 centers. The mean follow-up was 2.2 years (range of 0 to 4.0 years) with a total of 411.8 patient-years. In the mitral position 229 valves were implanted in 229 patients at 16 centers. Mean mitral follow-up was 1.8 years (range of 0 to 4.5 years) with a total of 417.9 patient-years.

In aortic patients, a total of 7 deaths occurred during the study and 2 of these were characterized as valve-related. The causes of the aortic valve-related deaths were early thromboembolism (1 patient) and sudden, unexplained death (1 patient). In mitral patients, a total of 18 deaths occurred during the study and 3 of these were characterized as valve-related. The causes of the mitral valve-related deaths were early, uncontrolled bleeding (1 patient) and sudden, unexplained death (2 patients).

1.1 Observed Adverse Events

Adverse events were reported in the clinical study as shown in Tables 3 and 4

2. CLINICAL STUDIES

2.1 Premarket Trials

The On-X Prosthetic Heart Valve premarket clinical trials were designed to study the safety and effectiveness of the valve in aortic and mitral valve replacement. Patients requiring isolated aortic heart valve replacement were enrolled from 1996 to 2000 at 11 centers in an international multicenter, prospective, non-randomized study with retrospective controls. Patients requiring isolated mitral heart valve replacement were enrolled from 1996 to 2001 at 16 centers in an international multicenter, prospective, non-randomized study with retrospective controls.

The aortic cohort included 184 patients (121 men, 63 women), aged from 20 to 80 years (mean of 60.2 years). The cumulative follow-up was 411.8 patient-years with a mean follow-up of 2.2 years (SD = 0.8 years, range = 0 to 4.0 years). The mitral cohort included 229 patients (86 men, 143 women), aged from 21 to 78 years (mean of 59.2 years). The cumulative follow-up was 417.9 patient-years with a mean follow-up of 1.8 years (SD = 1.3 years, range = 0 to 4.5 years). Tables 5 and 6 present preoperative and operative patient demographics. Chart 1 shows the number of patients implanted versus duration of follow-up. Table 7 presents implant information by valve size, including the number of patients implanted and the number of patient-years.

Safety endpoints captured in the studies were complications; blood analyses were used to confirm the absence or presence of certain complications. Safety results are provided in Tables 3 and 4. Effectiveness endpoints were New York Heart Association (NYHA) classification and echocardiographic assessments. NYHA and blood data were obtained pre-operatively, intra-operatively, and post-operatively at 3 to 6 months, at one year, and annually thereafter. Hemodynamic data were obtained at discharge and at one year. Tables 8 and 9 present these effectiveness results.

2.2 Postmarket Trial of Lower Target Anticoagulation

The Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial (PROACT) was designed to evaluate whether it is safe and effective to treat patients implanted with the On-X Prosthetic Heart Valve with less aggressive anticoagulant therapy than currently recommended by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) or American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines for patients receiving a bileaflet mechanical valve prosthesis. The first cohort to complete enrollment and analysis was used to compare standard anticoagulant therapy versus international normalized ratio (INR) goal of 1.5 to 2.0 in high-risk patients requiring aortic valve replacement (AVR).

Study Design and Patient Selection

The high-risk AVR arm of the PROACT study was a prospective, randomized, unblinded, controlled trial comparing the outcomes after AVR with the On-X valve. It was a multicenter trial consisting of 36 centers in North America, of which 35 centers were in the United States and 1 center was in Canada. A total of 425 patients were recruited in this cohort for AVR in patients at high risk for valve thrombosis and thromboembolism. Enrollment began in June 2006 and was closed for the high-risk AVR group in October 2009. Follow-up data through September 1, 2014 were available for this report. The primary endpoints were the rates of valve thrombosis, thromboembolism, bleeding, reoperation, explant and all-cause and valve-related mortality, as defined by the Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) guidelines for valve studies. Non-inferiority between the 2 groups was to be evaluated using the composite of valve thrombosis, thromboembolism, and bleeding rate, and a non-inferiority margin of 1.5% (absolute). The sample size estimation was determined using a 1-sided proportion test with a type I error of 0.05 and power of 80% to test the non-inferiority hypothesis.

Patient Inclusion Criteria

The patient inclusion criteria were as follows:

1. Patients with a clinical indication for isolated AVR

2. Patients with the following conditions, which place a patient in the "high-risk" group: chronic atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction < 30%, enlarged left atrium > 50 mm in diameter, spontaneous echocardiographic contrasts in the left atrium, vascular pathologic features, neurologic events, hypercoagulability (defined below), left or right ventricular aneurysm, lack of a platelet response to aspirin or clopidogrel, and women receiving estrogen replacement therapy.
3. Concomitant cardiac surgery, including coronary artery bypass grafting, mitral or tricuspid valve repair, ascending aortic replacement, and maze procedure, was allowed
4. Adult patients (at least 18 years old)

Patient Exclusion Criteria

The key patient exclusion criteria were as follows:

1. Right-sided valve replacement
2. Double (aortic plus mitral) valve replacement
3. Patients with active endocarditis at the time of implantation
4. Previous confirmed or suspected thromboembolic event or thrombophlebitis occurring or resolving within the last year prior to enrollment
5. Patients who are in an emergency state

Hypercoagulability in the AVR patients was defined by the following blood tests done preoperatively and before the initiation of warfarin therapy: activated protein C resistance (factor V Leiden mutation), prothrombin mutation, antithrombin III activity, protein C activity, protein S activity, factor VIII activity, and low-density lipoprotein cholesterol. Resistance to aspirin or clopidogrel in AVR patients was defined from clinical laboratory test results: urine 11-dehydro-thromboxane B2 (later changed to blood thromboxane A2) for aspirin and inhibition of P2Y12 for clopidogrel.

Randomization to Test and Control Groups

All patients received routine warfarin with a target INR of 2.0 to 3.0, plus aspirin 81 mg daily for the first 3 postoperative months. At 90 days postoperatively, randomization was performed using a standard randomization Mersenne Twister algorithm through an on-line randomization module.

Test group: For the first 3 postoperative months, warfarin at an INR target of 2.0 to 3.0 with aspirin 81 mg/day was used. After 3 months, the warfarin dose was reduced to an INR target of 1.5 to 2.0, with aspirin 81 mg/day.

Control group: Postoperatively, warfarin at an INR target of 2.0 to 3.0 with aspirin 81 mg/day was used throughout the study period.

Any patient in the test group who experienced a thromboembolism event was crossed over to standard anticoagulation therapy (INR, 2.0 - 3.0 plus aspirin 81 mg/day), although such patients remained in the test group by intention-to-treat.

Primary Endpoints

The primary endpoints included major bleeding events, minor bleeding events, transient ischemic attack (TIA), ischemic stroke, peripheral thromboembolism, valve thrombosis, the composite of these events, reoperation, explant, and all-cause and valve-related mortality.

Secondary Endpoints

The secondary endpoints included endocarditis, hemolysis, hemolytic anemia, paravalvular leak, structural and nonstructural dysfunction, postoperative New York Heart Association functional class, and echocardiographic hemodynamics (peak gradient, mean gradient, effective orifice area, and valvular regurgitation).

Follow-up Schedule

The patients were followed up by in-person visits to the study sites at 3 months, 6 months, and 1 year after surgery and then annually for 2 to 5 and as much as 8 postoperative years to accrue the necessary 800 patient-years of follow-up mandated by the FDA. During these visits, electrocardiography or echocardiography was performed as required by the protocol and as clinically indicated. All patients maintained with warfarin therapy were followed up using weekly home INR testing through a central telephone or online database. The follow-up period was through September 1, 2014 and was complete in 98% of patients.

INR Management

All patients received a home INR monitor at randomization. The INR control was maintained using weekly home testing, with warfarin dose adjustments made by the clinical sites to minimize INR variability and maximize the time in the INR target range. Compliance to home monitoring was determined by the frequency of the tests conducted monthly.

Statistical Analysis

The descriptive statistics, including mean and standard deviation, were reported for the numeric measures. Early adverse events were those occurring before randomization and were calculated as percentages. Late (post-randomization) linearized adverse event rates in %/patient-year (pt-yr) were calculated based on the safety population including all patients who had received at least 1 dose of the study drug. Kaplan-Meier life table curves were calculated for time to event data, from the point of randomization to the first event the analyses

were performed using Statistical Analysis Systems statistical software, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

From June 2006 to October 2009, 425 patients were enrolled in the high-risk AVR arm of the PROACT trial. Of these 425 patients, 185 were randomized after 3 postoperative months to the test group and 190 were randomized to the control group. The follow-up period averaged 3.82 years through September 1, 2014 (878.6 pt-yrs for the control group and 766.2 pt-yrs for the test group). The remaining 50 patients were removed from the trial before randomization for the following reasons: death (n = 8), adverse event exclusion by protocol (n = 10), different or no surgery performed (n = 14), withdrawal by patient or physician (n = 11), protocol criterion exclusion (n = 3), explantation (n = 1), and lost to follow-up (n = 3). The mean age at surgery was 55.8 ± 12.0 years (range, 22 - 85) for the control group and 54.1 ± 13.0 years (range, 20 - 83) for the test group ($p = .187$). In the control and test groups, 81% and 80% of the patients were men, respectively ($p = .898$).

Comparisons between the 2 groups for native valve pathologic features, valve lesion, preoperative New York Heart Association functional classification, clinical risk factors, and abnormal laboratory test results are listed in Table 10. No statistically significant differences were found.

The patients were considered minimally compliant if their frequency of testing was at least twice monthly, approximately twice as often as conventional INR

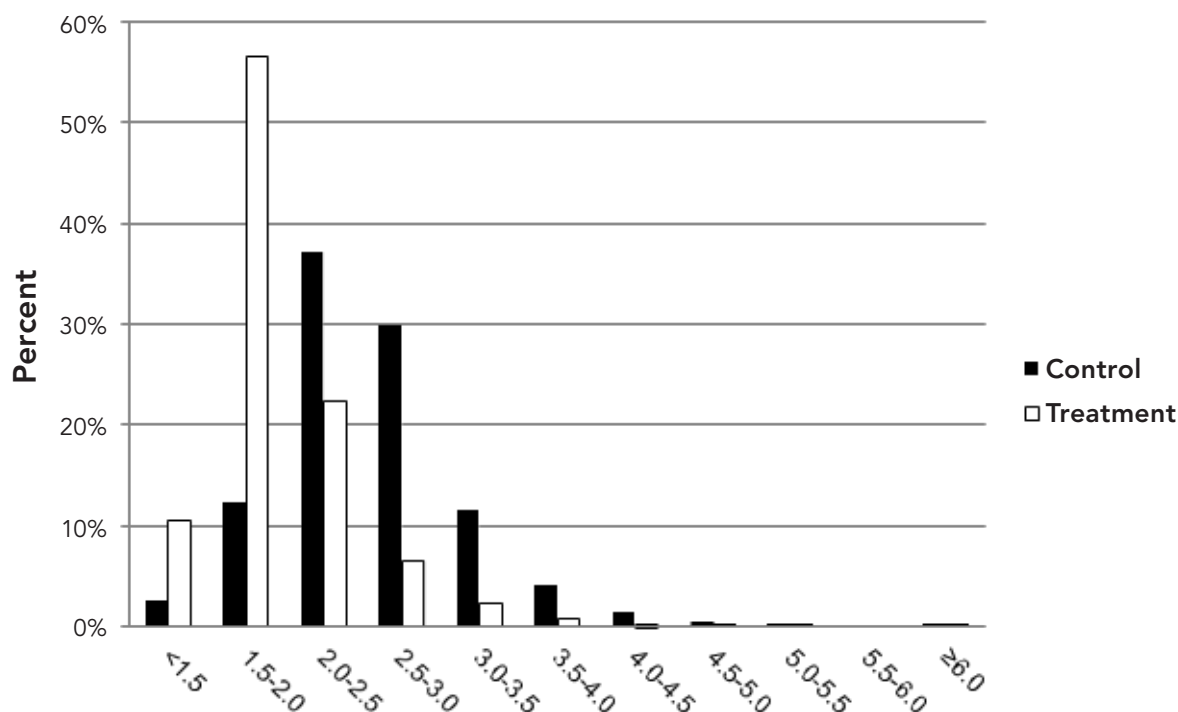
monitoring in a clinician outpatient office. The patients were considered fully compliant when their frequency of testing was 2 - 3 times monthly. Ideal home monitoring would have resulted in an average interval between the tests of 7 days. In the present study, the average interval between tests was 9 days in both groups. More than 80% of the patients were minimally compliant with the home monitoring procedures, >20% were ideally compliant, and 96% of all patients at least attempted to conduct home testing once. Finally, 4% of patients refused home INR monitoring altogether and were monitored by their local physicians at clinic visits. The mean INR was 1.89 ± 0.49 (median 1.80) for the test patients (target, 1.5 – 2.0) and 2.50 ± 0.63 (median 2.40) for the control patients (target, 2.0 – 3.0).

Figure 17 shows the distribution of INR measurements by group, demonstrating the lower INR levels maintained in the test group. The percentage of INR measurements in the target range was 64.1% for the test group and 70.4% for the control group. The test group in-range percentage was similar to that of the control group, despite the narrower target range. The mean and median INR were within the target range for both groups. The percentage of readings >3.0 or <1.5 was 17.3% in the control group and 13.5% in the test group, respectively.

The results of the primary endpoint events are presented in Table 11. The linearized late event rates showed that the test group experienced lower event rates in both major and minor bleeding.

The rates of thrombotic events between the 2 groups

Figure 17. INR Distributions



appeared to be similar. The difference in bleeding events between the 2 groups was noticeably in favor of the test group. Also, the mortality rates between the 2 groups were similar; the rates of other secondary valve-related events not shown in Table 11 were all <1%/pt-yr and were also similar between the 2 groups.

Before randomization, 4 patients had died within the first 30 days and 4 more had died between 30 and 90 days. The 4 early deaths were from cardiogenic shock, multiorgan failure, biventricular failure, and atheroembolic shower leading to renal failure; all occurred within 2 days of surgery. The 4 deaths occurring at 30 to 90 postoperative days were from sudden death of unknown cause, prosthetic endocarditis, cerebral hemorrhage, and arrhythmia.

After randomization, the incidence of sudden death was similar in both groups (3 in each group). There were 3 cardiac deaths in the control group and none in the test group. Valve-related deaths included 2 cerebral bleeding events and 1 gastrointestinal bleeding event in the control group and 1 ischemic stroke and 1 cerebral bleeding event in the test group. The remaining late deaths were determined by independent adjudication to be not valve-related and there were 7 in each group.

A qualitative evaluation of reoperation and explants revealed that the types and causes of the reoperations and explants were similar between the 2 groups. Before randomization, the most common surgical procedure was re-exploration for perioperative bleeding, which occurred 22 times (5.2% of 425 patients, or about one half of all perioperative bleeding events). New pacemaker insertion within 14 days was the second most common procedure and occurred in 19 patients (4.5% of 425 patients). Other early procedures were for gastrointestinal bleeding, prosthetic endocarditis, sternal rewiring, and an occult pregnancy; each occurred once. After randomization, valve-related reoperations were related to prosthetic endocarditis, paravalvular leak, thrombosis, peripheral thrombectomy, bleeding, and heart transplantation. Overall, the rate of post-randomization reoperations was 0.46%/pt-yr for the control group and 0.91%/pt-yr for the test group), and the rate of explants was 0.34% in the control group and 0.91% in the test group. The types and numbers of reoperations and explants are similar between groups.

TIA was defined as a neurologic deficit lasting ≤ 3 days. Seven (7) TIAs occurred in the control group, with an average duration of 1.6 days, and 11 in the test group, averaging 1 day in duration. These were all short-duration blindness, numbness, weakness, or tingling in patients whose computed tomography or magnetic resonance imaging scans showed no circulation abnormality or new cerebral infarction. Seven (7) ischemic strokes occurred in the control group and 6 occurred in the test group. Of these, 3 each in the

control and test groups had resolved within 3 days but the computed tomography and magnetic resonance imaging results were positive. Four (4) control patients and 2 test patients experienced a permanent neurologic deficit, and 1 test patient died of stroke on the second postoperative day. The incidences of neurologic thromboembolism events in the 2 groups were similar as shown in Table 11.

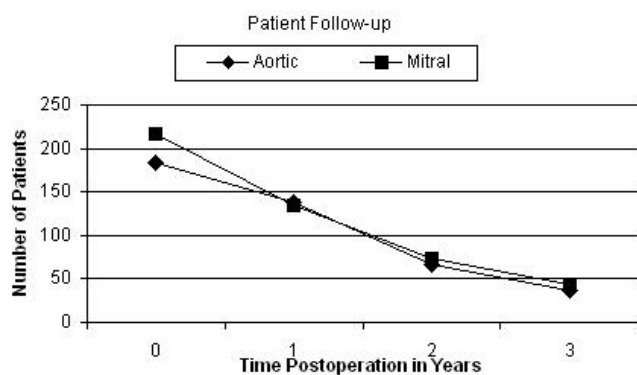
Valve thrombosis was qualitatively different from thromboembolism in that all 4 valve thrombosis events occurred in patients who had stopped taking warfarin against medical advice. These cases were managed by valve explantation (1 control and 1 test), 1 thrombectomy, and 1 spontaneous resolution with the re-administration of warfarin. All 4 patients recovered.

Of the primary endpoint events in the control and test groups combined, 46 were major bleeding events, 44 were minor bleeding events, 13 were ischemic strokes, and 18 were TIAs. Major bleeding events were further classified into 5 cerebral bleeding events, 27 gastrointestinal bleeding events, 3 hematomas, 2 nosebleeds, and 9 other bleeding events. Cerebral bleeding events resulted in 3 deaths and 2 permanent deficits. Ischemic strokes resulted in 1 death and 6 permanent deficits; 6 patients recovered fully within <3 days. Table 11 stratifies the bleeding and cerebral events into those in the control group and those in the test group.

To test the study hypotheses, analyses of non-inferiority were conducted and are shown in Table 12. These analyses establish that the test group is non-inferior to the control group with a non-inferiority margin of 1.5% applied. Comparisons to Objective Performance Criteria (OPC) were also required by the protocol and are shown in Table 13. The study was considered successful if the OPC event rates must be less than twice the corresponding OPC, which can be seen in the table.

Chart 1: Patient Follow-up Over Time

Aortic patients implanted N = 184,
 Cumulative follow-up = 411.8 patient-years
 Mitral patients implanted N = 229,
 Cumulative follow-up = 417.9 patient-years



Patients Followed, Nf	Discharge	1 Year Postoperative	2 Year Postoperative	3 Year Postoperative
	Aortic	184	138	66
Mitral	216	134	74	44

Table 3: Aortic Replacement Observed Adverse Event Rates¹

All patients implanted, N = 184, Cumulative follow-up = 411.8 patient-years

Complication	Early Events		Late Events ²		Freedom from Event ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	1 Year Postoperative (n=138)	3 Year Postoperative (n=37)
Mortality (all)	4	2.2%	3	0.7%	97.8% [1.1]	96.0% [1.5]
Mortality (valve-related)	1	0.5%	1	0.2%	99.4% [0.5]	98.8% [0.9]
Endocarditis	0	0.0%	2	0.5%	99.4% [0.6]	98.9% [0.8]
Explant	1	0.5%	2	0.5%	98.4% [0.9]	97.8% [1.1]
Hemolysis⁵	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
Hemorrhage ⁶ (all)	1	0.5%	3	0.7%	99.4% [0.5]	97.3% [1.4]
Hemorrhage (major)	1	0.5%	1	0.2%	100.0% [0]	99.1% [0.9]
Perivalvular Leak (all)	4	2.2%	3	0.7%	96.7% [1.3]	96.7% [1.3]
Perivalvular Leak (major)	1	0.5%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
Nonstructural Valve Dysfunction	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
Reoperation (valve-related)	2	1.1%	3	0.7%	97.8% [1.1]	97.2% [1.2]
Structural Valve Dysfunction	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
Thromboembolism	1	0.5%	7	1.7%	97.8% [1.1]	93.9% [2.5]
Thrombosis	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]

Notes:

- Data does not include results from double valve replacement.
- Late events calculated as linearized rates based on total patient-years.
- Freedom from event was calculated based on the method of Kaplan-Meier. SE = Standard Error.
- n = number of patients in each category; N = total number of study patients.
- Blood studies conducted at a core laboratory established that the valve creates a low level of fully compensated hemolysis typified by an increase in SLDH with a mean within normal range, a decrease in haptoglobin to below normal in 69% Aortic Valve Replacement (AVR) and 65% Mitral Valve Replacement (MVR) patients at 1-year, and all other analytes within normal range.
- The anticoagulant agents used were reported. The target International Normalized Ratio was 2.5 to 3.5 in AVR and 3.0 to 4.5 in MVR.

Table 4: Mitral Replacement Observed Adverse Event Rates¹

All patients implanted, N = 229, Cumulative follow-up = 417.9 patient-years

Complication	Early Events		Late Events ²		Freedom from Event ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	1 Year Postoperative (n=134)	3 Year Postoperative (n=44)
Mortality (all)	9	3.9%	9	2.2%	95.4% [1.4]	89.2% [2.7]
Mortality (valve-related)	1	0.4%	2	0.5%	99.5% [0.5]	97.2% [1.7]
Endocarditis	0	0.0%	3	0.7%	99.0% [0.7]	99.0% [0.7]
Explant	1	0.4%	3	0.7%	98.0% [1.0]	98.0% [1.0]
Hemolysis⁵	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
Hemorrhage ⁶ (all)	4	1.8%	6	1.4%	96.4% [1.3]	94.4% [2.0]
Hemorrhage (major)	4	1.8%	2	0.5%	97.0% [1.2]	97.0% [1.2]
Perivalvular Leak (all)	2	0.9%	3	0.7%	98.0% [1.0]	97.1% [1.2]
Perivalvular Leak (major)	1	0.4%	1	0.2%	99.4% [0.6]	99.4% [0.6]
Nonstructural Valve Dysfunction	0	0.0%	1	0.2%	100.0% [0]	99.1% [0.9]
Reoperation (valve-related)	3	1.3%	5	1.2%	97.0% [1.2]	97.0% [1.2]
Structural Valve Dysfunction	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
Thromboembolism	2	0.9%	7	1.7%	97.0% [1.2]	96.3% [1.4]
Thrombosis	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]

Notes:

1. Data does not include results from double valve replacement.
2. Late events calculated as linearized rates based on total patient-years.
3. Freedom from event was calculated based on the method of Kaplan-Meier. SE = Standard Error.
4. n = number of patients in each category; N = total number of study patients.
5. Blood studies conducted at a core laboratory established that the valve creates a low level of fully compensated hemolysis typified by an increase in SLDH with a mean within normal range, a decrease in haptoglobin to below normal in 69% AVR and 65% MVR patients at 1-year, and all other analytes within normal range.
6. The anticoagulant agents used were reported. The target International Normalized Ratio was 2.5 to 3.5 in AVR and 3.0 to 4.5 in MVR.

Table 5: Preoperative Patient Demographics**Aortic Preoperative Patient Demographics**All patients implanted, N = 184,
Cumulative follow-up = 411.8 patient-years

Patient Characteristic	N	% (n/N) ¹
Age at implant in years	60.2 ± 8.4	
Gender:		
• Male	121	65.8%
• Female	63	34.2%
NYHA Clas-sification:		
• I	9	4.9%
• II	91	49.5%
• III	79	42.9%
• IV	5	2.7%
• Unknown	0	0.0%
Valve Lesion:		
• Stenosis	86	46.7%
• Insufficiency	39	21.2%
• Mixed	59	32.1%
• Other	0	0%

Notes: 1. n = number of patients in each category; N = total number of study patients.

Mitral Preoperative Patient DemographicsAll patients implanted, N = 229,
Cumulative follow-up = 417.9 patient-years

Patient Characteristic	N	% (n/N) ¹
Age at implant in years	59.2 ± 10.6	
Gender:		
• Male	86	37.6%
• Female	143	62.4%
NYHA Clas-sification:		
• I	5	2.2%
• II	68	29.7%
• III	134	58.5%
• IV	18	7.9%
• Unknown	4	1.7%
Valve Lesion:		
• Stenosis	29	12.7%
• Insufficiency	111	48.5%
• Mixed	87	38.0%
• Other	2	0.9%

Notes: 1. n = number of patients in each category; N = total number of study patients.

Table 6: Operative Patient Demographics¹**Operative Aortic Patient Demographics**

All patients implanted, N = 184,
Cumulative follow-up = 411.8 patient-years

Variable	Category ¹	n	% (n/N) ²	
Etiology ³	Calcific	92	50.0%	
	Degenerative	51	27.7%	
	Rheumatic	24	13.0%	
	Congenital	18	9.8%	
	Endocarditis	8	4.4%	
	Prosthetic Valve Dysfunction	0	0.0%	
	Other	6	3.3%	
	Concomitant Procedures ³	None	141	76.7%
Coronary Artery Bypass Graft		21	11.4%	
Myotomy		10	5.4%	
Mitral Repair		5	2.7%	
Aorta Repair or Replacement		4	2.2%	
Tricuspid Repair		1	0.5%	
Muscle Bridge		1	0.5%	
Tricuspid Replacement		0	0.0%	
Explant of Annuloplasty Ring		0	0.0%	
Maze Procedure		0	0.0%	
Closure of Atrial Appendage		0	0.0%	
Ventricular Aneurysm Repair		0	0.0%	
Other		0	0.0%	
Pre-existing Conditions ³		Systemic Hypertension	90	48.9%
		Hyperlipidemia	83	45.1%
	Angina	42	22.8%	
	Coronary Artery Disease	42	22.8%	
	Diabetes Mellitus	33	17.9%	
	Atrial Arrhythmias	25	13.6%	
	Left Ventricular Dysfunction	23	12.5%	
	Congestive Heart Failure	22	12.0%	
	Myocardial Infarction	12	6.5%	
	Cerebrovascular Accident	10	5.4%	
	Carotid Artery Disease	7	3.8%	
	Endocarditis	4	2.2%	
	Cardiomyopathy	3	1.6%	
	Pacemaker Implant	2	1.1%	
	Coronary Artery Bypass Graft	1	0.5%	
	Previous Aortic Valve Replacement	1	0.5%	
	Previous Mitral Valve Replacement	0	0.0%	
	Other	27	14.8%	
	Valve Size	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%	

Notes:

1. Ordered by frequency of occurrence, except for valve size.
2. n = number of patients in each category; N = total number of study patients.
3. May be more than one per patient.

Operative Mitral Patient Demographics

All patients implanted, N = 229,
Cumulative follow-up = 417.9 patient-years

Variable	Category ¹	N	% (n/N) ²
Etiology ³	Rheumatic	86	37.6%
	Degenerative	62	27.1%
	Calcific	36	15.7%
	Endocarditis	16	7.0%
	Prosthetic Valve Dysfunction	6	2.6%
	Congenital	4	1.8%
	Other	38	16.6%
	Concomitant Procedures ³	None	130
Coronary Artery Bypass Graft		44	19.2%
Tricuspid Repair		22	9.6%
Closure of Atrial Appendage		12	5.2%
Mitral Repair		12	5.2%
Maze Procedure		12	5.2%
Septal Defect Closure		8	3.5%
Ventricular Aneurysm Repair		3	1.3%
Muscularization		2	0.9%
Tricuspid Replacement		1	0.4%
Explant of Annuloplasty Ring		1	0.4%
Pre-existing Conditions ³	Atrial Arrhythmias	137	59.3%
	Pulmonary Hypertension	108	46.8%
	Systemic Hypertension	88	38.1%
	Hyperlipidemia	88	38.1%
	Congestive Heart Failure	80	34.6%
	Other	77	33.3%
	Coronary Artery Disease	67	29.0%
	Cigarette Smoker	64	27.7%
	Left Ventricular Dysfunction	47	20.4%
	Cerebrovascular Accident	43	18.6%
	Diabetes Mellitus	40	17.3%
	Angina	38	16.4%
	Myocardial Infarction	30	13.0%
	Hyperthyroidism	27	11.7%
	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	25	10.8%
	Endocarditis	18	7.8%
	Gastrointestinal Ulcer	18	7.8%
	Chronic Kidney Failure	13	5.6%
	Carotid Artery Disease	12	5.2%
Coronary Artery Bypass Graft	10	4.4%	
Cancer	10	4.4%	
Previous Mitral Valve Replacement	9	3.9%	
Cardiomyopathy	8	3.5%	
Pacemaker Implant	6	2.6%	
Valve Size	25 mm	33	14.4%
	27/29 mm	131	57.2%
	31/33 mm	65	28.4%

Table 7: Number Implanted and Years by Valve Size**Number of Aortic Patients Implanted and Number of Patient-years by Valve Size**

All patients implanted, N = 184,
Cumulative follow-up = 411.8 patient-years

	Numbers by Valve size					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Number of Patients Implanted	17	35	70	38	24	184
Number of Patient-years	36.9	82.2	151.5	85.9	55.3	411.8

Number of Mitral Patients Implanted and Number of Patient-years by Valve Size

All patients implanted, N = 229,
Cumulative follow-up = 417.9 patient-years

	Numbers by Valve size			Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Number of Patients Implanted	33	131	65	229
Number of Patient-years	60.2	239.1	118.6	417.9

Table 8: Valve Effectiveness Outcomes**Aortic Effectiveness Outcomes, Functional New York Heart (NYHA) Classification¹**

All patients implanted, N = 184,
Cumulative follow-up = 411.8 patient-years

NYHA Class	Preoperative Assessment (Nd = 184)		Postoperative Assessments					
			1 Year (10-14 Months) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 Year (22-26 Months) (Nf = 66, Nd = 66)		3 Year (34-38 Months) (Nf = 37, Nd = 36)	
			N ³	% (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
Undetermined ⁴	0	0	7	5.4	0	0	2	5.6
Missing ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Notes:

1. Data does not include results from double valve replacement.
2. Nf = number of patients followed (reproduced from Chart 1); Nd = number of patients for which NYHA data were collected (not including missing).
3. n = number of patients in each category.
4. Undetermined means data were collected but Class could not be determined during exam
5. Missing refers to the difference between the number of patients followed, Nf, and the number of patients for which NYHA data were collected, Nd.

Mitral Effectiveness Outcomes, Functional New York Heart (NYHA) Classification¹

All patients implanted, N = 229,
Cumulative follow-up = 417.9 patient-years

NYHA Class	Preoperative Assessment (Nd = 229)		Postoperative Assessments					
			1 Year (10-14 Months) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 Year (22-26 Months) (Nf = 74, Nd = 69)		3 Year (34-38 Months) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (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
Undetermined ⁴	4	1.7	8	6.3	4	5.8	0	0
Missing ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Notes:

1. Data does not include results from double valve replacement.
2. Nf = number of patients followed (reproduced from Chart 1); Nd = number of patients for which NYHA data were collected (not including missing).
3. n = number of patients in each category.
4. Undetermined means data were collected but Class could not be determined during exam
5. Missing refers to the difference between the number of patients followed, Nf, and the number of patients for which NYHA data were collected, Nd.

Table 9: Effectiveness Outcomes, Hemodynamic Results**Effectiveness Outcomes, Aortic Hemodynamic Results¹**

All patients implanted, N = 184,
Cumulative follow-up = 411.8 patient-years

Hemodynamic Parameter	Results by Valve Size									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Early Postoperation (< 30 days), N_i² = 184										
Mean Gradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Mean ± SD	11.6 ± 4.5		9.4 ± 3.6		8.4 ± 4.3		7.5 ± 3.8		6.1 ± 2.9	
•Min, max	5.6, 21.5		4.0, 18.4		2.0, 26.4		2.1, 18.6		1.0, 11.5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Mean ± SD	1.4 ± 0.2		1.8 ± 0.3		2.1 ± 0.5		2.5 ± 0.8		2.8 ± 0.4	
•Min, max	1.1, 1.9		1.3, 2.4		1.0, 3.6		0.9, 4.3		1.9, 3.5	
Regurgitation ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40.9%	14	35.0%	31	43.1%	19	50.0%	9	37.5%
•1-2+	12	54.6%	25	62.5%	37	51.4%	19	50.0%	13	54.2%
•3+	0	0.0%	0	0.0%	2	2.8%	0	0.0%	0	0.0%
•4+	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
•Not available	1	4.6%	1	2.5%	2	2.8%	0	0.0%	2	8.3%
1 Year Postoperation, N_i = 138										
Mean Gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Mean ± SD	9.7 ± 2.6		7.7 ± 2.8		6.6 ± 3.0		3.7 ± 2.2		5.6 ± 2.9	
•Min, max	5.7, 14.3		3.1, 15.2		2.0, 16.0		0.5, 11.3		1.0, 10.8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Mean ± SD	1.4 ± 0.3		1.9 ± 0.4		2.3 ± 0.6		2.8 ± 0.8		2.8 ± 0.6	
•Min, max	0.9, 1.8		1.2, 2.9		1.0, 4.1		0.8, 4.2		2.0, 4.1	
Regurgitation	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25.0%	6	21.4%	24	40.0%	12	40.0%	5	23.8%
•1-2+	11	68.8%	21	75.0%	33	55.0%	16	53.3%	15	71.4%
•3+	0	0.0%	0	0.0%	2	3.3%	2	6.7%	1	4.8%
•4+	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
•Not available	1	6.2%	1	3.6%	1	1.7%	0	0.0%	0	0.0%
> 1 Year Postoperation, N_i = 103 (total of 2 yr (66) and 3 yr (37) follow-up)										
Mean Gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Mean ± SD	9.0 ± 3.2		8.1 ± 3.2		6.6 ± 3.1		4.2 ± 2.5		5.5 ± 3.0	
•Min, max	2.2, 14.3		3.5, 16.6		2.0, 14.1		0.8, 12.8		1.0, 10.8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Mean ± SD	1.5 ± 0.2		1.8 ± 0.5		2.3 ± 0.7		2.7 ± 0.8		2.9 ± 0.8	
•Min, max	0.9, 1.9		0.7, 2.9		1.4, 4.7		0.8, 4.2		2.0, 4.3	
Regurgitation	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25.0%	9	24.3%	27	39.7%	17	47.2%	7	28.0%
•1-2+	12	60.0%	25	67.6%	37	54.4%	16	44.4%	17	68.0%
•3+	2	10.0%	0	0.0%	3	4.4%	2	5.6%	1	4.0%
•4+	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.8%	0	0.0%
•Not available	1	5.0%	3	8.1%	1	1.5%	0	0.0%	0	0.0%

Notes:

- Hemodynamic evaluations were performed using transthoracic echocardiography (TTE) and in some cases, transesophageal echocardiography (TEE). Data does include results from double valve replacement.
- N_i = number of patients followed (reproduced from Chart 1).
- Mean gradient represents the pressure drop measured across the valve in mmHg.
- N_d = number of patients for which hemodynamic data were collected.
- EOA = effective orifice area measured in cm².
- Regurgitation represents the valvular backflow of blood due to normal leakage and perivalvular leakage; 0 = none, 1+ = mild, 2+ = moderate, 3+ = moderate/severe, 4+ = severe.
- n = number of patients in each category.

Effectiveness Outcomes, Mitral Hemodynamic Results¹

All patients implanted, N = 229,
Cumulative follow-up = 417.9 patient-years

Hemodynamic Parameter	Results by Valve Size					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Early Postoperation (< 30 days), N_i² = 216						
Mean Gradient ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Mean ± SD	4.3 ± 1.3		4.3 ± 1.6		4.5 ± 2.2	
•Min, max	1.7, 7.5		1.2, 10.0		1.0, 11.7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Mean ± SD	2.4 ± 0.8		2.2 ± 0.6		2.2 ± 0.8	
•Min, max	0.9, 4.2		1.0, 4.3		0.8, 4.4	
Regurgitation ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71.4%	73	70.2%	40	71.4%
•1-2+	4	14.3%	25	24.0%	16	28.6%
•3+	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
•4+	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
•Not available	4	14.3%	6	5.8%	0	0.0%
1 Year Postoperation, N_i = 134						
Mean Gradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Mean ± SD	3.7 ± 2.0		4.4 ± 1.8		4.0 ± 1.5	
•Min, max	1.7, 7.5		1.7, 10.0		2.0, 7.1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Mean ± SD	2.1 ± 0.6		2.1 ± 0.6		2.1 ± 0.6	
•Min, max	1.2, 3.1		0.9, 4.0		1.4, 4.3	
Regurgitation	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73.3%	53	80.3%	23	79.3%
•1-2+	3	20.0%	11	16.7%	6	20.7%
•3+	1	6.7%	1	1.5%	0	0.0%
•4+	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
•Not available	0	0.0%	1	1.5%	0	0.0%

Table 10: Preoperative characteristics of test and control groups for high-risk AVR group

Class/test	Test (n=185)	Control (n=190)	P value
Valve pathologic findings (etiology)			
Rheumatic	3 (2)	3 (2)	.71
Calcific	121 (65)	130 (68)	.61
Congenital	69 (37)	72 (38)	.93
Endocarditis	8 (4)	5 (3)	.81
Degenerative/Myxomatous	31 (17)	32 (17)	.89
Prosthetic valve dysfunction	8 (4)	9 (5)	.79
Valve lesion			.24
Stenosis	95 (51)	97 (51)	
Regurgitation	46 (25)	34 (18)	
Mixed	39 (21)	54 (28)	
NYHA class			.45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Unknown	16 (9)	14 (7)	
Clinical risk factors			
Atrial fibrillation	3 (2)	11 (6)	.06
Ejection fraction < 30%	9 (5)	7 (4)	.75
Estrogen therapy	4 (2)	2 (1)	.66
Left atrial diameter > 50 mm	15 (8)	22 (12)	.34
Neurologic events	6 (3)	9 (5)	.63
Spontaneous echocardiographic contrasts	0(0)	2 (1)	.46
Ventricular aneurysm	1 (0.5)	1 (0.5)	.46
Abnormal laboratory tests			
AT-III activity	28 (15)	24 (13)	.58
Factor VIII activity	1 (0.5)	1 (0.5)	.46
Factor V Leiden mutation	5 (3)	3 (2)	.71
Protein C activity	9 (5)	9 (5)	.88
Prothrombin mutation	4 (2)	3 (2)	.96
Protein S activity	3 (2)	3 (2)	.68
P2Y12 inhibition	42 (23)	52 (27)	.35
Urine thromboxane	84 (45)	69 (36)	.09

Data presented as n (%). Incidence rates by disease etiology and comparison of test and control groups using a chi-square test of significance (including Yates' correction for continuity for small sample sizes). AVR, Aortic valve replacement; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antithrombin III. All p-values are tests of the proportions except the valve lesion and NYHA class distributions which are chi-square tests of the distributions.

Table 11: Post-Randomization Linearized Late Adverse Event Rates For High-Risk AVR Group

Event	Control (pt-yr=878.6) (INR 2.0 – 3.0)		Test (pt-yr=766.2) (INR 1.5 – 2.0)	
	N	Rate (%/pt-yr)	N	Rate (%/pt-yr)
Major Bleed	34	3.87	12	1.57
Cerebral Bleed	4	0.46	1	0.13
Minor Bleed	35	3.98	9	1.17
Total Bleed	69	7.85	21	2.74
Ischemic Stroke	7	0.80	6	0.78
TIA	7	0.80	11	1.44
Neurologic Event TE	14	1.59	17	2.22
Peripheral TE	1	0.11	4	0.52
Total TE	15	1.70	21	2.74
Valve Thrombosis	2	0.23	2	0.26
Major Bleed, TE, and Valve Thrombosis	51	5.80	35	4.57
Composite Primary Endpoint	86	9.79	44	5.74
Sudden Death	3	0.34	3	0.39
Valve-Related Death	3	0.34	2	0.26
Total Mortality	16	1.82	12	1.57

TE = Thromboembolism; Composite Primary Endpoint = Composite of Total Bleed, Neurologic Event TE, Peripheral TE, and Valve Thrombosis

Table 12: Non-Inferiority Analyses

Complications from Categories	Event Count Control	Rate (%/pt-yr)	Event Count Treatment	Rate (%/pt-yr)	Difference (Treatment-Control)	95% CI of Difference [1]	Non Inferiority Indicator (1.5% MI) [2]
Total Patient-Years	878.6		766.2				
Composite Primary Endpoint	86	9.79	44	5.74	-4.05	-6.77- -1.32	Non-Inferior
Major Bleed, TE, Valve Thrombosis	51	5.80	35	4.57	-1.23	-3.45 -0.98	Non-Inferior

Composite Primary Endpoint = Composite of Total Bleed, Neurologic Event TE, Peripheral TE, and Valve Thrombosis; TE = Thromboembolism; CI = Confidence Interval; MI = Margin of Inferiority [1] CI values are calculated using Poisson distribution, test. [2] Non-Inferiority is calculated under the null hypothesis of Treatment Rate - Control \leq 1.5%. Consistent with the March 2010 FDA Guidance, non-inferiority is concluded if the upper bound of the two-sided confidence interval is less than 1.5%














Table 13: Objective Performance Criteria Analyses for Treatment Group

Complications from Categories	Event Count	Rate (%/pt-yr)	One-Sided Upper Limit of 95% CI	FDA OPC Rate (2* OPC Rate)	P-Value [1]
Total Patient-Years	766.2				
Thromboembolism	21	2.74	3.92	3.0 (6.0)	<0.001
Valve Thrombosis	2	0.26	0.84	0.8 (1.6)	0.005
Major or Minor Bleed	21	2.74	3.92	3.5 (7.0)	<0.001
Major Bleed	12	1.57	2.52	1.5 (3.0)	0.012

CI = Confidence Interval

[1] CI values are calculated using Poisson distribution the Poisson regression with an offset log total follow-up time. P-values represent tests on the null hypothesis of Treatment Rate \geq 2X FDA OPC Rate using 1993 values.

Table 14: Definitions

	AUTHORISED REPRESENTATIVE IN THE EUROPEAN COMMUNITY		DO NOT USE IF PACKAGE IS DAMAGED
	MANUFACTURER		DO NOT REUSE
	CONSULT INSTRUCTIONS FOR USE		USE BY
	CONSULT INSTRUCTIONS FOR USE		SERIAL NUMBER
	CATALOGUE NUMBER		DATE OF MANUFACTURE
	STERILIZED USING STEAM		DO NOT RESTERILIZE
	MR CONDITIONAL		

СЪРДЕЧНА КЛАПНА ПРОТЕЗА ON-X®

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Митрална сърдечна клапа On-X® със стандартен шевен пръстен

Митрална сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X®

Аортна сърдечна клапа On-X® със стандартен шевен пръстен и удължен носач

Аортна сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X® и удължен носач

Аортна сърдечна клапа On-X® с анатомичен шевен пръстен и удължен носач

Настоящата редакция на всички инструкции за употреба за On-X LTI могат да бъдат открити на:
<http://www.onxlti.com/ifu>

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪРДЕЧНА КЛАПНА ПРОТЕЗА ON-X®	27
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА	29
1. ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО	29
2. ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА	29
3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	29
4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ	30
4.1 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ	30
4.2 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ.....	30
5. ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	30
6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО	30
6.1 КОНКРЕТНА ГРУПА ПАЦИЕНТИ.....	30
7. КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ	31
8. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ	31
8.1 НАЛИЧНИ МОДЕЛИ И РАЗМЕРИ.....	31
8.2 ОПАКОВКА.....	31
8.3 СЪХРАНЕНИЕ.....	32
8.4 ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	32
8.5 ПОЧИСТВАНЕ И СТЕРИЛИЗАЦИЯ НА ПРИНАДЛЕЖНОСТИТЕ.....	33
9. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА	33
9.1 ОБУЧЕНИЕ НА ЛЕКАРИТЕ	33
9.2 СТЕРИЛИЗАЦИЯ И РЕСТЕРИЛИЗАЦИЯ	33
9.3 ИНСТРУКЦИИ ЗА РАБОТА И ПОДГОТОВКА	33
9.4 ИМПЛАНТАЦИЯ НА ИЗДЕЛИЕТО	35
9.5 ШЕВНИ ТЕХНИКИ.....	36
9.6 ОЦЕНКА НА ДВИЖЕНИЕТО НА ПЛАТНАТА И РОТАЦИЯ НА КЛАПАТА.....	36
9.7 ОРИЕНТАЦИЯ НА КЛАПАТА	37
10. ПОСТОПЕРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ	37
10.1 СЪВМЕСТИМОСТ С ЯДРЕНО-МАГНИТЕН РЕЗОНАНС (ЯМР)	37
10.2 ВЪРНАТИ ПРОДУКТИ.....	38
11. ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА	38
11.1 РЕГИСТРАЦИЯ НА ПАЦИЕНТА.....	38
11.2 МЕДИЦИНСКА КАРТА НА ПАЦИЕНТА	38
11.3 ИНФОРМАЦИОННА БРОШУРА ЗА ПАЦИЕНТА.....	38
12. ОТКАЗ ОТ ГАРАНЦИИ	38
ПРИЛОЖЕНИЕ А	39
1. НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ	39
1.1 НАБЛЮДАВАНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ.....	39
2. КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ	39
2.1 ИЗПИТВАНИЯ ПРЕДИ ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА.....	39
2.2 ИЗПИТВАНЕ СЛЕД ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА НА ПО-НИСКА ЦЕЛЕВА АНТИКОАГУЛАЦИЯ.....	39

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1: Аортни и митрални профили.....	29
Фигура 2: Държачи за аортна и митрална клапа	31
Фигура 3а: Оразмерител и оразмерител с аналог	32
Фигура 3б: Оразмерител	32
Фигура 5: Ротатор.....	33
Фигура 4: Спомагателен държател	33
Фигура 6: Сонда за платна	33
Фигура 7а. Развиване на външната капачка	34
Фигура 8а. Обелване на външната капачка	34
Фигура 7б. Изваждане чрез повдигане на лентата... ..	34
Фигура 8б. Изваждане чрез повдигане на лентата.....	34
Фигура 7в. ...или обръщане върху стерилното поле.....	34
Фигура 8в. ...или обръщане върху стерилното поле.....	34
Фигура 9. Отваряне на вътрешната опаковка.....	35
Фигура 10. Въвеждане на спомагателния държател.....	35
Фигура 11. Оразмерители с аортен аналог за проверка на аортната клапа	35
Фигура 12. Супраануларно позициониране на клапата	36
Фигура 13. Напречни сечения на шевния пръстен	36
Фигура 14. Сваляне на носача на клапата.....	36
Фигура 15. Въвеждане на клапния ротатор	37
Фигура 16. Ос на въртене на митралната клапа, разположена антианатомично.....	37
Фигура 17. Разпределения на INR	41

СПИСЪК НА ГРАФИКИТЕ

Графика 1: Проследяване на пациентите във времето.....	43
--	----

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Таблица 1: Спецификации на клапа On-X (милиметри)	31
Таблица 2: Избор на оразмерители.....	32
Таблица 3: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на аортната клапа ..	43
Таблица 4: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на митралната клапа	44
Таблица 5: Предоперативни демографски данни за пациентите.....	44
Таблица 6: Оперативни демографски данни за пациентите.....	45
Таблица 7: Брой имплантирани пациенти и години по клапен размер	46
Таблица 8: Крайни резултати за ефективност на клапата.....	46
Таблица 9: Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката	47
Таблица 10: Предоперативни характеристики на тестовата и контролната група за високорисковата група за замяна на аортна клапа	48
Таблица 11: Линейни коефициенти на късните нежелани събития след рандомизирането за високорисковата група за замяна на аортна клапа.....	48
Таблица 12: Анализи за не по-ниска ефективност	49
Таблица 13: Анализи на критериите за обективна производителност за групата на лечение	49
Таблица 14: Определения.....	50

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

ВНИМАНИЕ: Федералните закони на САЩ налагат ограничението продажбата на това изделие да се извършва от или по предписание на лекар.

1. ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО

Сърдечната клапна протеза On-X® Prosthetic Heart Valve (Фигура 1) представлява механична сърдечна клапа с две платна, която се състои от корпус на орифициума и две платна. Зоната на входящия кръвоток на орифициума разполага с разширяващ се входен отвор, който е конструиран да намалява турбуленцията на потока, а венецът от страната на изходящия кръвоток включва ограничители на платната, конструирани за тяхната защита, докато са в затворено положение. Платната се въртят около петлици, разположени в рамките на вътрешната обиколка на пръстена на орифициума. В затворено положение всяко платно образува номинален ъгъл от 40° спрямо равнината на орифициума. В отворено положение равнината на всяко платно образува номинален ъгъл от 90° спрямо равнината на орифициума. Платната имат ходова крива от 50° към затвореното положение.

Орифициумът е изграден от графитен субстрат с покритие от On-X® въглерод - чиста несплавена форма на пиролитичен въглерод. Платната са изградени от On-X® въглерод, насложен върху графитен субстрат, импрегниран с 10 тегловни % волфрам за осигуряване на рентгеноконтрастност.

Шевният пръстен е изграден от политетрафлуороетиленов (PTFE) плат, фиксиран към орифициума с помощта на титаниеви задържащи пръстени и 5-0 шевен материал. Този начин на фиксиране на шевния пръстен към орифициума позволява неговата ротация на място по време на имплантацията. Върху шевния пръстен са поставени ориентировъчни референтни маркировки с оглед ориентацията на клапата.

Сърдечната клапна протеза On-X® Prosthetic Heart Valve се предлага в 3 аортни и 2 митрални конфигурации на шевния пръстен. Всички аортни конфигурации се предлагат в размери 19, 21, 23, 25 и 27/29 mm. Стандартният митрален шевен пръстен се предлага в размери 23, 25, 27/29 и 31/33, а митралният Conform-X® шевен пръстен се предлага само в размер 25/33.

Аортните клапи с размер от 19 mm до 25 mm са предназначени за интрасупраануларно позициониране на шевния пръстен, докато клапен размер 27/29 mm е предназначен за интраануларно позициониране на шевния пръстен. Всички размери митрални клапи са предназначени за супраануларно позициониране на шевния пръстен.

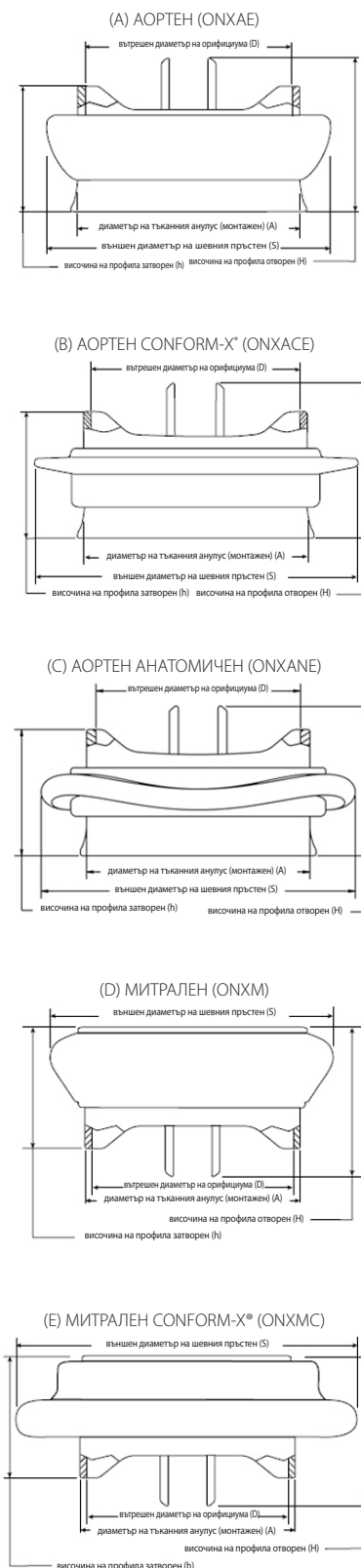
2. ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е показана за замяна на болни, увредени или неправилно функциониращи нативни клапи или клапни протези на аортната и митралната позиции.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е противопоказана при пациенти с непоносимост към антикоагулантна терапия.

Фигура 1: Аортни и митрални профили
(Вижте Таблица 1 за съответните размери)



4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

4.1 Предупреждения

САМО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА.

НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако:

- протезата е била изпусната, повредена или с нея е работено неправилно по какъвто и да е начин;
- е изтекъл срокът на годност;
- индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне е счупена;
- серийният номер от табелката не отговаря на серийния номер от етикета на опаковката.

НЕ преминавайте с катетри, хирургични инструменти или електроди за трансвенозно пейсиране през протезата, тъй като това може да причини клапна недостатъчност, увреждане на платната, дислокация на платната и/или заклещване на катетър/инструмент/електрод.

НЕ стерилизирайте повторно сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve.

4.2 Предпазни мерки

Работете с протезата само с инструменти за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve на фирмата On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). При избора на клапен размер за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve използвайте само оразмерители On-XLTI; други оразмерители могат да доведат до избор на неправилна клапа.

Избягвайте допир до въглеродните повърхности на клапата с облечени в ръкавица пръсти, или с каквито и да било метални или абразивни инструменти, тъй като това може да причини повреда на клапната повърхност, невидима за невъоръжено око, което да доведе до ускорена структурна дисфункция на клапата, отделяне на платно или да послужи като ядро за образуване на тромб.

Внимавайте да не повредите протезата чрез прилагане на прекомерна сила върху орифициума или платната на клапата.

5. ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите реакции (по азбучен ред), потенциално свързани с използването на сърдечни клапни протези, включват, но не само:

- ендокардит
- захващане (защипване (импинджмънт)) на протезно платно
- инсулт
- миокарден инфаркт
- неструктурна дисфункция на протезата
- панус на протезата
- перивалвуларен теч на протезата
- регургитация на протезата
- стенокардия
- структурна дисфункция на протезата
- сърдечна аритмия
- сърдечна недостатъчност
- тромбоемболия

- тромбоза на протезата
- хемолиза
- хемолитична анемия
- хеморагия

Възможно е тези усложнения да доведат до:

- повторна операция
- експлантация
- трайна инвалидност
- смърт

Механичните сърдечни клапни протези произвеждат чуващи се звуци като нормална характеристика на тяхното действие. При някои пациенти тези звуци могат да породят неприятно усещане.

Декларация за рискове при повторна употреба

В съответствие с Директива 93/42/ЕИО на Съвета относно медицинските изделия, приложение I, раздел 13.6h, производителят на устройството трябва да предостави информация за рисковете, свързани с повторно използване на устройство, което е предназначено за еднократна употреба. Във връзка с това се прави следната декларация:

Имплантираната On-X сърдечна клапна протеза е предназначена само за еднократна употреба. Не използвайте устройството повторно. Освен рисковете, посочени в раздел 5, повторната употреба може да доведе до процедурни усложнения, вкл. повреда, нарушена биосъвместимост и замърсяване на устройството. Повторната употреба може да доведе до инфекция, сериозни наранявания или смърт на пациента.

6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Антикоагулация – Трябва да бъде прилагана адекватна антикоагулантна или антикоагулантна/антитромбоцитна терапия. Изборът на схема за приложение на антикоагуланти или антикоагуланти/антитромбоцитни агенти се базира на конкретните нужди на пациента и на клиничната ситуация.

Пациентите с клапа On-X в аортна клапна позиция трябва да бъдат поддържани на дълготрайна варфаринова антикоагулация, което би трябвало да постигне INR (Международно нормализирано съотношение) 2,0 – 3,0 за първите 3 месеца след операцията за смяна на клапата, след което INR трябва да бъде намалено до 1,5 – 2,0. Пациентите с клапа On-X в митрална клапна позиция или в множество клапни позиции трябва да бъдат поддържани на INR от 2,5 – 3,5 непрекъснато след операцията за смяна на клапата. За пациенти с клапа On-X в която и да е позиция се препоръчва също и добавянето на ежедневна доза от 75 до 100 mg аспирин, освен ако няма противопоказание за използването на аспирин.

Проучванията показват, че стабилният контрол на INR осигурява по-добри клинични резултати и пациентите трябва да бъдат мониторираны редовно. Препоръчва се използването на домашно мониториране за постигане на стабилен контрол на INR.

6.1 Конкретна група пациенти

Безопасността и ефективността на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve не са установени при следните конкретни популационни групи, тъй като не са проучвани при тях:

- бременни пациентки;
- кърмачки;
- пациенти с хроничен ендокардит;
- пациенти, при които е необходима замяна на пулмоналната или трикуспидалната клапа.

7. КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

- На всички пациенти с клапни протези, подлагани на стоматологични процедури или други потенциално бактериемични процедури, трябва да бъде осигурено профилактично антибиотично лечение.
- На пациентите е необходима антикоагулантна или антикоагулантна/анти тромбоцитна терапия.
- Пациентите трябва да бъдат насърчавани да попълнят идентификационната карта на пациента, предоставена с клапата, и да я носят със себе си по всяко време.

8. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

8.1 Налични модели и размери

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се предлага с 3 аортни и 2 митрални конфигурации на шевния пръстен. Всички аортни конфигурации се предлагат в размери 19, 21, 23, 25 и 27/29 mm. Стандартният митрален шевен пръстен се предлага в размери 23, 25, 27/29 и 31/33 mm, а митралният Conform-X шевен пръстен се предлага само в размер 25/33.

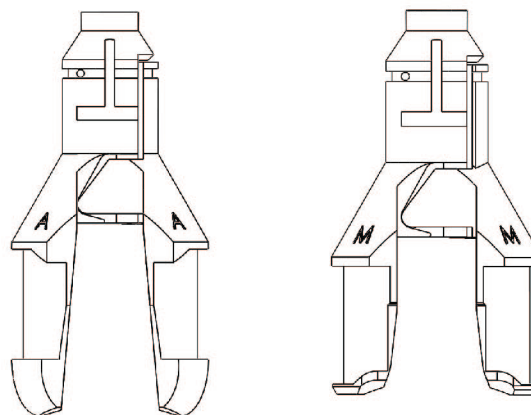
Аортните клапи с размер от 19 mm до 25 mm са предназначени за интрасупраануларно позициониране на шевния пръстен, докато клапен размер 27/29 mm е предназначен за интраануларно позициониране на шевния пръстен. Всички размери митрални клапи са предназначени за супраануларно позициониране на шевния пръстен.

Спецификациите на размерите и моделите за всички налични размери на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve са представени в Таблица 1 и на Фигура 1. Символът SZ mm върху кутията, етикетите на опаковката и регистрационната карта на импланта се отнася до диаметъра на тъканния анулус на клапата в милиметри.

Фигура 2: Държачи за аортна и митрална клапа

Удължен аортен държач

Митрален държач



8.2 Опаковка

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се предоставя стерилна, монтирана на носач в двойно запечатана пластмасова опаковка. Опаковката се състои от следните елементи:

- Външна кутия
- Медицинска карта на пациента
- Пластмасова опаковка на клапата (контейнер)
- Регистрационна карта на импланта
- Пластмасов носач на клапата
- Табелка със серийния номер на клапата
- Инструкции за употреба

Инструментите за имплантация на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се доставят отделно, **НЕСТЕРИЛНИ**, и трябва да бъдат почиствани и стерилизирани преди употреба, както е посочено в точка 8.5.

Таблица 1: Спецификации на клапа On-X (милиметри)

Обозначение на модела	Размер/вид	Диаметър на тъканния анулус (монтажен) (A)	Вътрешен диаметър на орифициума (D)	Външен диаметър на шевния пръстен (S)	Височина на профила (затворен) (h)	Височина на профила (отворен) (H)	Площ на вътрешния орифициум (mm ²)
ONXAE-19*	19 аортна	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 аортна	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 аортна	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 аортна	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 аортна	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Аортна Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Аортна Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Аортна Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Аортна Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Аортна Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Аортна анатомична	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Аортна анатомична	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Аортна анатомична	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Аортна анатомична	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Аортна анатомична	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 митрална	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 митрална	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 митрална	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 митрална	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Митрална Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Не се предлага на всички пазари

** Не се предлага в САЩ

Направете справка с Фигура 1 за местоположението на измерените размери. Посочените стойности са номинални, в рамките на допуските.

8.3 Съхранение

Срокът на стерилност на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е посочен върху етикета на външната опаковка. Трябва да се поддържа адекватно управление на наличностите, така че да се имплантират първо протезите с по-ранен срок на годност, за да се избегне изтичане на срока. За защита на клапата тя трябва да се съхранява във външната си кутия до момента на използване. Средата на съхранение трябва да е чиста, хладна и суха.

8.4 Принадлежности

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е конструирана за употреба само с инструменти On-XLTI On-X. Инструментите се доставят отделно като комплект, който включва оразмерители, ротатори, спомагателен държател и сонда за платна. Инструментите са за многократна употреба.

ВНИМАНИЕ: Оразмерителите и спомагателните държатели имат метални зони, които са огъваеми. Повтарящото се огъване на тези метални зони може да доведе до умора на материала и счупване. За да бъде избегнато счупване на инструмента по време на употреба, неговият корпус трябва да бъде оглеждан за повърхностни пукнатини преди и след всяко огъване. Ако са налице повърхностни пукнатини от умора на метала, оразмерителят и/или спомагателният държател трябва да бъдат бракувани и подменени. Свържете се с отдела за обслужване на клиенти на On-XLTI, за да поръчате резервни.

ВНИМАНИЕ: Сондите за платна и ротаторите са гъвкави, но не са предназначени да бъдат огъвани в трайно деформирано състояние.

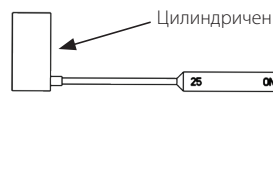
Оразмерител

Оразмерителят се използва за измерване на получения диаметър на тъканния анурус след подготовката на последния за импланта. Корпусът на оразмерителя е огъваем във всеки край. Оразмерителите са цилиндрични – за клапи с размер 19 mm до 25 mm и конични – за клапи с размер 27/29 mm и 31/33 mm (Фигура 3а и 3б). За улеснение на избора на оразмерител направете справка в Таблица 2.

Оразмерители с аналог на импланта

За всички размери на аортната клапа са предоставени оразмерители с аортен аналог (Фигура 3а). Те представляват макет на профила на стандартната On-X аортна клапа. Използват се след оразмеряването за стандартна, Conform-X и анатомична конфигурация на шевния пръстен, за да осигурят пасване на аортната клапа без обструкция на коронарните артерии. Формата на оразмерителите с аортен аналог с размер 19 до 25 има предназначението да моделира интрасупраануларно позициониране. Оразмерителят с аортен аналог с размер 27/29 има предназначението да моделира интраануларно позициониране.

Фигура 3а: Оразмерител и оразмерител с аналог



Фигура 3б: Оразмерител



Таблица 2: Избор на оразмерители

Размер	Вид клапа	Избор на оразмерител		Позиция на шевния пръстен
		Вид оразмерител	Използване на оразмерител с аналог	
19	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
21	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
23	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
25	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
27/29	Аортна	Коничен	ДА	Интраануларна
19*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
21*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
23*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
25*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
27/29*	Аортна Conform-X	Коничен	ДА	Интраануларна
19*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
21*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
23*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
25*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
27/29*	Аортна анатомична	Коничен	ДА	Интраануларна
23*	Митрална	Цилиндричен	НЕ	Супраануларна
25	Митрална	Цилиндричен	НЕ	Супраануларна
27/29	Митрална	Коничен	НЕ	Супраануларна
31/33	Митрална	Коничен	НЕ	Супраануларна
25/33	Митрална Conform-X	Цилиндричен или коничен	НЕ	Супраануларна

* Не се предлага на всички пазари

Спомагателен държател

Спомагателният държател (Фигура 4) улеснява държането на клапата или ротатора по време на операцията. Спомагателният държател се състои от ръкохватка, огъваем корпус и връх.

Ротатор

Клапният ротатор (Фигура 5) се използва за преориентиране на клапата in situ и може да се използва за проверка на подвижността на платната. Ротаторът се състои от пластмасова глава с централно разположена сонда за платната и прикрепена дръжка.

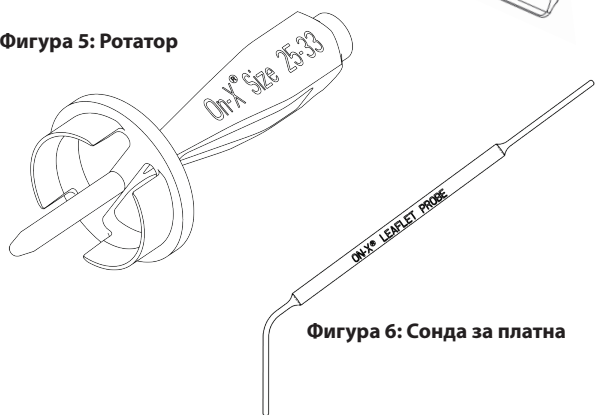
Ротаторът може да бъде използван с или без прикрепения спомагателен държател. За да прикрепите ротатора към спомагателния държател, въведете върха на последния директно в жлеба в края на дръжката на ротатора. Ротаторът щраква на място след упражняване на лек натиск.

Сонда за платна

Сондата за платната (Фигура 6) представлява гъвкава пръчка с конусовидно скосени заоблени краища. Тя може да бъде използвана за внимателно задвижване на платната за проверка дали се отварят и затварят свободно.



Фигура 4: Спомагателен държател

Фигура 5: Ротатор

Фигура 6: Сонда за платна

8.5 Почистване и стерилизация на принадлежностите

Инструментите за имплантация на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се доставят отделно, НЕСТЕРИЛНИ, и трябва да бъдат почиствани и стерилизирани преди употреба. Трябва да се прилагат стандартните болнични процедури за почистване на хирургични инструменти. Забележка: металните инструменти са изработени от титан. Пластмасовите инструменти са изработени от полифенилсулфон. Използваните в тези инструменти материали издържат на стандартна и бърза парна стерилизация.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Тези инструменти НЕ се доставят стерилни. Те трябва да бъдат надлежно почиствани и стерилизирани преди всяка употреба.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ СТЕРИЛИЗИРАЙТЕ инструментите по какъвто и да било друг стерилизационен метод, различен от парна стерилизация. Някои изделия може да се повредят в резултат от използването на други стерилизационни методи.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Ротаторът трябва да бъде свален от държателя след употреба и преди почистване. За отделяне на ротатора от спомагателния държател трябва да бъде приложена сила, по-голяма от тази при поставянето му.

9. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако:

- протезата е била изпусната, повредена или с нея е работено неправилно по какъвто и да е начин;
- е изтекъл срокът на годност;
- индикаторната плomba за защита от неоторизирано отваряне е счупена;
- серийният номер от табелката не отговаря на серийния номер от етикета на опаковката.

9.1 Обучение на лекарите

За имплантиране на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve не се изисква специално обучение. Техниките за имплантиране на тази протеза са подобни на използваните при която и да е механична сърдечна клапна протеза.

9.2 Стерилизация и рестерилизация

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се предоставя стерилна. Не използвайте клапата, ако е изтекъл срокът на стерилност или ако след изваждане от външната кутия, опаковката на клапата е повредена или бариерата на стерилност е с нарушена цялост. Обадете се на отдела за работа с клиенти на On-XLTI и уговорете връщане на клапата и получаване на друга в замяна.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Ако по време на операцията клапата бъде извадена от опаковката си, но не бъде използвана, тя не трябва да бъде преопакована или рестерилизирана. В този случай клапата трябва да бъде върната на On-XLTI. Преди да пристъпите към връщане се обадете на отдела за работа с клиенти за информация.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не стерилизирайте повторно сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve.

9.3 Инструкции за работа и подготовка

ВНИМАНИЕ: Работете с протезата само с инструменти за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve на On-XLTI. При избора на клапен размер за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve използвайте само оразмерители On-XLTI; други оразмерители могат да доведат до избор на неправилна клапа.

ВНИМАНИЕ: Избягвайте допир до въглеродните повърхности на клапата с облечени в ръкавица пръсти, или с каквито и да било метални или абразивни инструменти, тъй като това може да причини повреда на клапната повърхност, невидима за невъоръжено око, което да доведе до ускорена структурна дисфункция на клапата, отделяне на платно или да послужи като ядро за образуване на тромб.

ВНИМАНИЕ: Внимавайте да не повредите протезата чрез прилагане на прекомерна сила върху орифициума или платната на клапата.

Циркулираща медицинска сестра

1. Проверете срока на годност върху външната кутия.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако срокът на годност е изтекъл. Ако клапата не е използвана, нейната пластмасова опаковка е неповредена и срокът на стерилност е изтекъл, клапата трябва да бъде върната на On-XLTI.

2. Извадете опаковката с клапата и листовките от външната кутия. Огледайте опаковката за повреда.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако протезата е била изпусната, повредена или с нея е работено неправилно по какъвто и да е начин. Ако бъде установена каквато и да е повреда, използвайте друга клапа и организирате връщане на повредената клапа чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

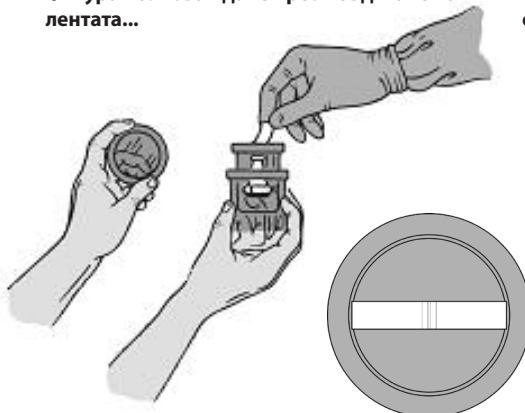
3. Попълнете картата за регистрация на импланта с толкова подробности, колкото разрешава местната нормативна уредба, и я върнете на On-XLTI възможно най-бързо. Това дава възможност пациентът да бъде въведен в базата данни за проследяване, което би могло да бъде важно за отправяне на бъдещи известия относно клапата. Дайте медицинската карта на пациента на последния или я добавете към неговата медицинска документация.

Дизайн с развиване на капачката

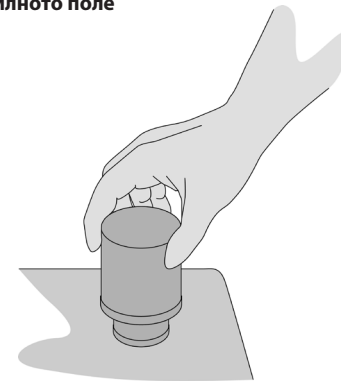
Фигура 7а. Развиване на външната капачка



Фигура 7б. Изваждане чрез повдигане на лентата...



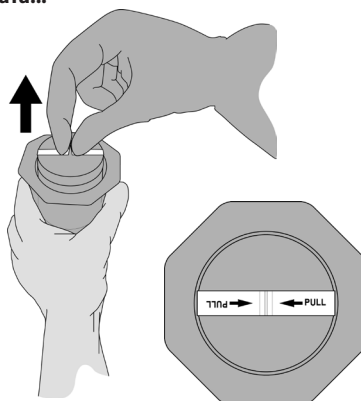
Фигура 7в. ...или обръщане върху стерилното поле

**Дизайн с обелване на капачката**

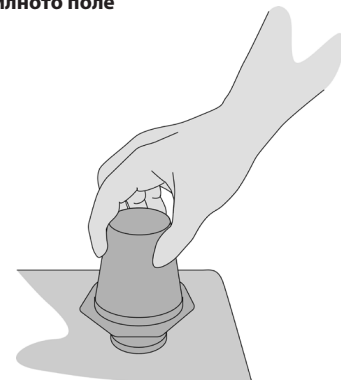
Фигура 8а. Обелване на външната капачка



Фигура 8б. Изваждане чрез повдигане на лентата...



Фигура 8в. ...или обръщане върху стерилното поле



4. Отворете външната опаковка

Опаковката е с развиваща се външна капачка: Завъртете капачката обратно на часовниковата стрелка, докато спре, и след това вдигнете капачката от опаковката (Фигура 7а).

Опаковката е с обелваща се капачка **Peel-off Tyvek®**: Хванете означения за обелване ъгъл на капачката и дръпнете назад към центъра на опаковката (Фигура 8а). Продължете с обелването до пълното отстраняване на капачката.

5. Инструментиращата медицинска сестра може да извади стерилната вътрешна опаковка от външната опаковка чрез внимателно повдигане на хартиената лента, прикрепена към горния край на вътрешната опаковка (Фигура 7б или Фигура 8б). След това вътрешната опаковка се поставя върху инструменталната табла. Или, вътрешната опаковка може да бъде поставена в стерилното поле чрез внимателно обръщане на външната опаковка малко над стерилното поле (Фигура 7в или Фигура 8в) и оставяне на вътрешната опаковка да се плъзне върху стерилното поле.

Инструментираща медицинска сестра/хирург:

1. Проверете индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне на вътрешната опаковка.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне е счупена. Ако индикаторната пломба е счупена, използвайте друга клапа и организирате връщане на първата чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

- Отворете вътрешната опаковка, като завъртите внимателно капачката, за да спуните индикаторните пломби за защита от неоторизирано отваряне (Фигура 9), и след това повдигнете капачката от основата.
- Натиснете върха на спомагателния държател в жлеба на носача на клапата, докато не щракне плътно на място (Фигура 10). Внимателно повдигнете и извадете клапата от опаковката и плъзнете пластината на носача, за да се отдели от него.

Хванете внимателно и леко шевния пръстен с облечена в ръкавица ръка и завъртете внимателно спомагателния държател в двете посоки. Клапата трябва да се върти лесно в шевния пръстен. Спрете ротационния тест, когато даден ориентиран знак е подравнен с оста на въртене.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако тя не се върти лесно. Използвайте друга клапа и организирайте връщане на първата чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

- Сравнете серийния номер от табелката с този от етикета на външната опаковка.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако серийният номер от табелката не отговаря на този от етикета на опаковката. Използвайте друга клапа и организирайте връщане на първата чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

Фигура 9. Отваряне на вътрешната опаковка



Фигура 10. Въвеждане на спомагателния държател

- Отстранете табелката със серийния номер, като срежете края, който я държи към клапата. Ако желаете, незабавно след нейното сваляне, табелката може да бъде използвана за проверка на стерилността с помощта на стандартни методи за посявка.
- Сега клапата е готова за имплантация. За улесняване на позиционирането по време на имплантация, корпусът на спомагателния държател може да бъде огънат чрез хващане на краищата на държателя и корпуса и огъване. Избягвайте хващане на клапата.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте клапата за опора, когато огъвате спомагателния държател. Това може да я повреди и да доведе до механична неизправност.

9.4 Имплантация на изделието

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Преди употреба всички спомагателни инструменти трябва да бъдат почиствани и стерилизирани съгласно инструкциите за тях.

Оразмеряване

За оразмеряване на анулуса използвайте само оразмерители за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve. Оразмерителите имат краища, които са цилиндрични, конични и с аортен аналог. Направете справка с Таблица 2 за по-лесен избор на оразмерител.

Цилиндричните оразмерители отговарят на клапни размери от 19 mm до 25 mm. Коничните оразмерители отговарят на клапен размер 27/29 mm и 31/33 mm. Тези видове оразмерители могат да бъдат използвани както за аортни, така и за митрални клапи.

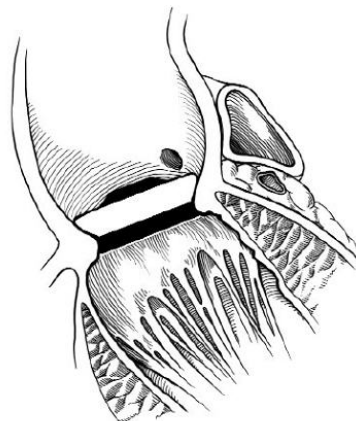
Правилният клапен размер се определя чрез постигане на комфортно, не стегнато, наместване на оразмерителя в анулуса. Когато бъде постигнато комфортно наместване, съответният клапен размер се определя по обозначението върху оразмерителя. Митрални сърдечни клапни протези On-X Conform-X могат да бъдат използвани, когато комфортното наместване е при или между размер 25 и размер 33.

За всички размери аортна клапа са предоставени оразмерители с аортен аналог. За аортните клапи с размер от 19 mm до 25 mm оразмерителите с аортен аналог се използват за проверка дали аортната клапа може да легне правилно в анулуса и дали коронарните артерии остават без обструкция. Аортните клапи размер с от 19 mm до 25 mm със стандартна, Conform-X и анатомична конфигурация на шевния пръстен са проектирани да паснат в анулуса при имплантиране, при което експонираното въглеродно разширение ляга в анулуса и шевният пръстен е интрасупраануларен (Фигура 11).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ оразмерявайте шевния пръстен на аортни клапи с размер от 19 mm до 25 mm така, че да пасва в анулуса.

Аортните клапи с размер 27/29 mm със стандартна, Conform-X и анатомична конфигурация на шевния пръстен са проектирани за поставяне в интраануларна позиция и имат оразмерител с аналог, наподобяващ такова поставяне.

Фигура 11. Оразмерители с аортен аналог за проверка на аортната клапа



Всички митрални клапи, включително митралната сърдечна клапна протеза Mitral On-X Conform-X Prosthetic Heart Valve, са проектирани за поставяне в супраануларна позиция (Фигура 12).

ВНИМАНИЕ: Избягвайте свръхоразмеряване на клапата, тъй като това би могло да доведе до смущения в клапната функция.

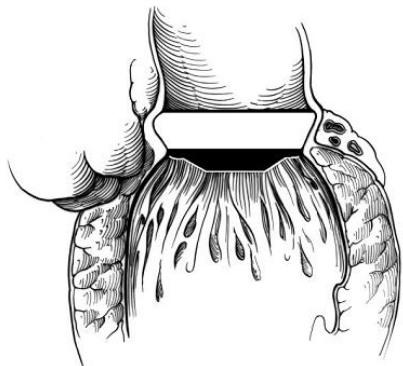
9.5 Шевни техники

Шевните техники варират в зависимост от предпочитанията на имплантиращия хирург и състоянието на пациента. Аортната клапа е проектирана така, че тъканият анулус да се опира на разширението на орифициума. Общият консенсус между хирурзите е, че техниката с неевърсионен прекъснат матрацен шев (non-everting interrupted mattress suture) с или без подложки (pledgets) осигурява най-добро прилягане на клапния анулус към външната повърхност на разширението.

Митралните клапи по принцип се имплантират с помощта на техника с еверсионен матрацен шев (everting mattress suture) с или без подложки, макар че са били използвани успешно и техники с неевърсионен и непрекъснат шев.

ВНИМАНИЕ: Когато поставяте клапата се уверете, че няма шевен материал или анатомични структури, които да пречат на движението на платната. Ротационните възможности на клапата могат да бъдат полезни за избягване на аномална резидуална патология, която би могла да смущава движението на платната.

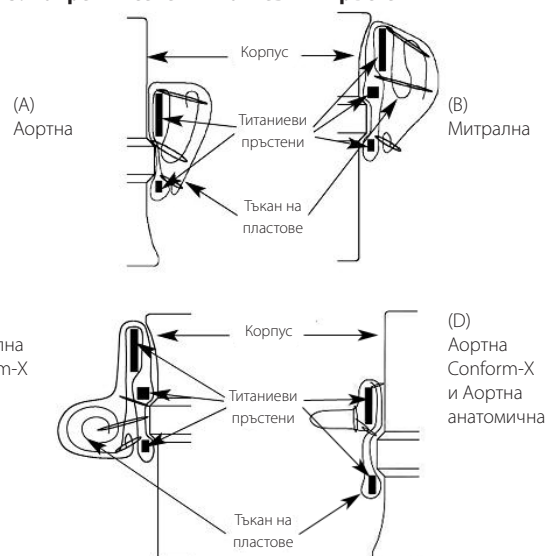
Фигура 12. Супраануларно позициониране на клапата



Шевове трябва да минават през средната точка на шевния пръстен. Това дава възможност на шевния пръстен да запази гъвкавостта си и да съответства на анулуса. То също предпазва шевната игла от влизане в контакт с титаниевите пръстени, които са разположени в шевния пръстен (Фигура 13). За полагане на шевове могат да бъдат използвани ориентировъчните маркировки върху шевния пръстен.

ВНИМАНИЕ: За анатомичен шевен пръстен, шевове в трите клапни комисури трябва да отговарят на трите ориентационни маркировки на шевния пръстен.

Фигура 13. Напречни сечения на шевния пръстен

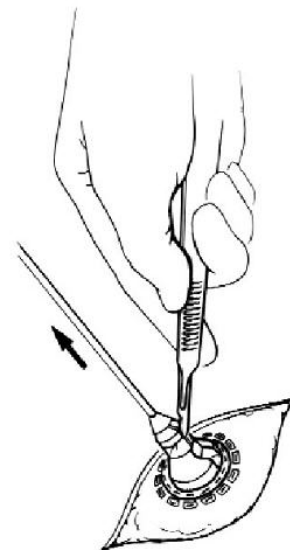


Когато всички шевове бъдат положени, клапата се придвижва в анулуса и шевове се връзват. За аортните клапи се предлага първите 3 възела да бъдат вързани еквиливантно един на друг и по средата на разстоянието между комисурите с оглед стабилизиране на клапата в анулуса. Носачът се отстранява от клапата чрез внимателно срязване на задържащия конец, както е показано на Фигура 14, след което клапният носач се повдига внимателно с държателя извън клапата.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ се опитвайте да поставите отново клапния носач в клапата, след като е бил свален. Аортните и митралните клапи използват еднопосочни държачи за клапи, специфични за всеки тип клапа. (Фигура 2.)

ВНИМАНИЕ: Завързаните конци трябва да бъдат отрязвани късо за избягване на всяко потенциално смущение на движението на платната.

Фигура 14. Сваляне на носача на клапата



9.6 Оценка на движението на платната и ротация на клапата

Изпитване на движението на платната

След като клапата е поставена, трябва да бъде изпитано свободното движение на платната. За изпитване на подвижността на платната използвайте сондата на ротатора или сондата за платна, за да задвижите внимателно платната и да проверите дали се отварят и затварят свободно.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Изпитвайте подвижността на платната само със сондата за платна On-XLT1 On-X или сондата за платна в края на ротатора.

Ротация

Ако платната не се движат свободно, завъртете внимателно клапата в едната или другата посока, докато не достигне положение, в което не се установява препятствие за платната.

ВНИМАНИЕ: Не опитвайте да завъртите клапата, ако срещате каквото и да е значително съпротивление на ротацията. Въртящият момент, необходим за завъртане на клапата *in situ*, трябва да е приблизително същия като приложения при изпитването на ротацията преди имплантацията. Ако за завъртане е необходим забележимо по-висок въртящ момент, спрете опитите за ротация. Свалете клапата, ако е необходима ротация, която не може да бъде извършена.

Ротаторът може да бъде използван с или без прикрепения спомагателен държател. Ако е необходимо, прикрепете спомагателния държател към ротатора, като вкарате края на държателя в жлеба в края на ръкохватката на ротатора, докато щракне плътно на място.

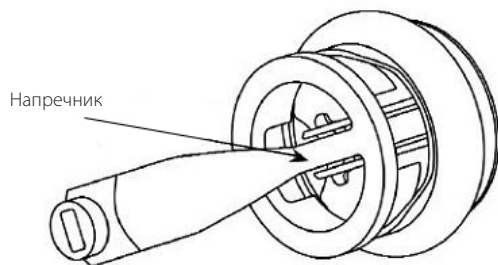
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: За въртене на клапата *in situ* използвайте само ротатора On-XLT1 On-X. Използвайте само ротатор със съответния размер. Използването на ротатор с погрешен размер може да повреди клапата.

Когато сондата за платна на ротатора е между платната и напречникът е подравнен с оста на въртене на клапата, въведете внимателно клапния ротатор в клапата, докато не легне удобно на място (Фигура 15).

ВНИМАНИЕ: При въвеждането на ротатора не трябва да се усеща съпротивление. Ако срещнете съпротивление, спрете, извадете и подравнете отново ротатора, преди да се опитате да го поставите отново.

След ротацията направете ново изпитване на движението на платната. Свалете клапата, ако не може да бъде постигнато свободно движение на платната.

Фигура 15. Въвеждане на клапния ротатор



9.7 Ориентация на клапата

Аортна:

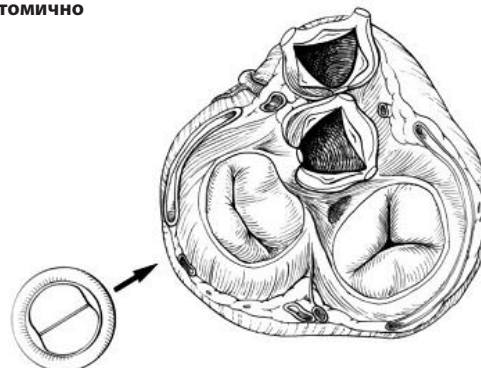
На базата на клинични проучвания не се установява предпочитана ориентация на аортните сърдечни клапни протези Aortic On-X Prosthetic Heart Valves със стандартната, Conform-X или анатомичната конфигурация на шевния пръстен.

ВНИМАНИЕ: След като клапата е имплантирана, проверете визуално дали устията на коронарните артерии са свободни от потенциални пречки.

Митрална:

Според литературата, оста на въртене на митралната клапа трябва да бъде разположена антианатомично. Вижте Фигура 16.

Фигура 16. Ос на въртене на митралната клапа, разположена антианатомично



Митрална стандартна и Conform-X

10. ПОСТОПЕРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

10.1 Съвместимост с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

*Забележка: Следните резултати от ЯМР се отнасят за всички размери на Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve и конфигурациите на шевните маншети.



Условия за безопасност в МР среда:

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, сърдечната митрална клапна протеза Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33*, е определена като безопасна в МР среда при определени условия, съгласно терминологията, формулирана от Американското дружество за изпитвания и материали (American Society for Testing and Materials (ASTM) International) за международни цели, обозначение: F2503-08. Стандартна практика за маркиране на медицински устройства и други артикули с оглед безопасността в магнитно-резонансна среда. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Неклинични изпитвания показват, че сърдечната митрална клапна протеза On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33, е безопасна в МР среда при определени условия. Пациент с това изделие може да бъде сканиран безопасно незабавно след поставянето му при следните условия:

Статично магнитно поле:

- Статично магнитно поле от 3 Tesla или по-малко
- Максимално пространствено градиентно магнитно поле от 720 Gauss/cm или по-малко

Нагряване, свързано с ЯМР:

В неклинични изпитвания сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, сърдечната митрална клапна протеза Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33, показва следното температурно повишение по време на ЯМР, извършен за 15-минутно сканиране (т.е. на импулсна секвенция) с МР система 3 Tesla (3 Tesla /128 MHz, Excite, HDx, софтуер 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Най-висока температурна промяна +1,6°C

Ето защо експериментите за свързано с ЯМР нагряване, проведени със сърдечната митрална клапна протеза On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33, при 3 Tesla, използвайки предавателно/приемателна РЧ бобина за тяло с МР система с отчетен среден специфичен коефициент на поглъщане SAR 2,9 W/kg (т.е. свързан с калориметрично измерена средна стойност за цялото тяло 2,7 W/kg), показват, че най-голямото количество топлина, получено при тези конкретни условия, е равно на или по-малко от +1,6°C.

Информация за артефактите:

Качеството на МР изображението може да бъде компрометирано, ако изследваната зона е точно върху или относително близо до позицията на сърдечната митрална клапна протеза On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33. Затова може да бъде необходима оптимизация на параметрите за МР визуализация, за да бъде компенсирано присъствието на това устройство.

Импулсна секвенция	Площ на зоната без сигнал (mm ²)	Ориентация на равнината
T1-SE	1 090	Успоредна
T1-SE	686	Перпендикулярна
GRE	1 478	Успоредна
GRE	1 014	Перпендикулярна

10.2 Върнати продукти

За връщане на който и да е продукт се изисква оторизация от отдела за работа с клиенти на On-XLTI. За всякакви въпроси относно клапата или за получаване на оторизация за връщане, моля, свържете се с отдела за работа с клиенти.

Лицензирано под следните номера на патенти на САЩ; 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; Сериен No. 09/010,449 разрешен; Сериен No. 09/224,816 разрешен; и други разрешителни и патенти в процедура.

11. ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**11.1 Регистрация на пациента**

Всяка опаковка на клапа съдържа медицинска карта на пациента и регистрационна карта на имплант. On-XLTI изисква незабавно попълване на регистрационната карта на импланта и връщане на подлежащото на изпращане по пощата копие на отдела за работа с клиенти на On-XLTI. При имплантиране на много на брой клапи, моля, попълнете карта за всяка клапа. On-XLTI ще използва тези данни за целите на отправяне на известия и за подпомагане на попълването на наличностите в здравното заведение. Цялата информация за пациентите остава строго поверителна и, ако законът разрешава, оповестяване на информация за самоличността на пациентите може да бъде отказано.

11.2 Медицинска карта на пациента

С протезата се предоставя медицинска карта на пациента. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да попълнят картата и да я носят със себе си по всяко време.

11.3 Информационна брошура за пациента

On-XLTI разпространява информационна брошура за пациента, която лекарят може да реши да предостави на пациента преди изписването. Копия от тази брошура са на разположение при поискване от отговарящия за вас търговски представител на On-XLTI.

12. ОТКАЗ ОТ ГАРАНЦИИ

Поради изброените по-горе усложнения, които могат да настъпят при използване на всяка сърдечна клапна протеза, и възможностите за повреждане, отбелязани също така по-горе, преди, по време на или след имплантацията On-XLTI гарантира единствено, че продуктът отговаря на стандартните спецификации на On-XLTI. On-XLTI не дава никакви други гаранции относно функционирането на продукта в процеса на употреба и не поема никакъв риск що се отнася до резултатите от употребата на този продукт. Целият риск от употребата на продукта се поема от купувача. On-XLTI отхвърля всякакви други гаранции по отношение на продукта, изрични или подразбиращи се, включително, но неограничавачи се до гаранциите, свързани с продаваемостта на продукта или неговата годност за определена цел. On-XLTI не поема отговорност за каквито и да било преки, специални, произтичащи или случайни загуби, вреди или разходи, свързани с употребата на продукта. Нито едно лице не разполага с правомощия по какъвто и да е начин да променя което и да е от тези условия или да обвързва On-XLTI с каквато и да е допълнителна отговорност във връзка с употребата на продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клинична информация според изискванията на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) (САЩ)

1. НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ

В проучването преди пускане на европейския пазар на 184 пациента в 11 центъра са имплантирани общо 184 аортни сърдечни клапни протези On-X Prosthetic Heart Valves. Средният период на проследяване е 2,2 години (диапазон от 0 до 4,0 години) с общо 411,8 пациентогодини. В митрална позиция са имплантирани 229 клапи на 229 пациента в 16 центъра. Средният период на проследяване е 1,8 години (диапазон от 0 до 4,5 години) с общо 417,9 пациентогодини.

При пациентите с аортна клапна протеза по време на проучването са настъпили общо 7 смъртни случая, като 2 от тях са определени като свързани с клапата. Причините за свързаните с аортната клапна протеза смъртни случаи са ранна тромбоемболия (1 пациент) и внезапна, необяснима смърт (1 пациент). При пациентите с митрална клапна протеза по време на проучването са настъпили общо 18 смъртни случая, като 3 от тях са определени като свързани с клапата. Причините за свързаните с митралната клапна протеза смъртни случаи са ранно, неовладяно кръвотечение (1 пациент) и внезапна, необяснима смърт (2-ма пациента).

1.1 Наблюдавани нежелани събития

По време на клиничното проучване има съобщения за нежелани събития, както е показано в Таблицы 3 и 4

2. КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

2.1 Изпитвания преди пускане на пазара

Дизайнът на клиничните изпитвания преди пускане на пазара на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve беше насочен към проучване на безопасността и ефективността на клапата при замяна на аортната и митралната клапа. Пациенти, нуждаещи се от изолирана замяна на аортната сърдечна клапа, бяха записани за периода 1996 г. до 2000 г. в 11 центъра в международно, многоцентрово, проспективно, нерандомизирано проучване с ретроспективни контроли. Пациенти, нуждаещи се от изолирана замяна на митралната сърдечна клапа, бяха записани за периода 1996 г. до 2001 г. в 16 центъра в международно, многоцентрово, проспективно, нерандомизирано проучване с ретроспективни контроли.

Групата с аортна клапа включваше 184 пациента (121 мъже, 63 жени) на възраст от 20 до 80 години (средна възраст 60,2 години). Проследяването като съвкупна стойност беше 411,8 пациентогодини със среден период на проследяване от 2,2 години (CO = 0,8 години, диапазон = 0 до 4,0 години). Групата с митрална клапа включваше 229 пациента (86 мъже, 143 жени) на възраст от 21 до 78 години (средна възраст 59,2 години). Проследяването като съвкупна стойност беше 417,9 пациентогодини със среден период на проследяване от 1,8 години (CO = 1,3 години, диапазон = 0 до 4,5 години). Таблицы 5 и 6 представят демографските данни на пациентите преди и след операцията. Графика 1 показва броя на имплантираните пациенти в сравнение с продължителността на проследяването. Таблица 7 представя информация за имплантацията по клапен размер, включваща броя на имплантираните пациенти и броя пациентогодини.

Регистрираните в проучванията крайни точки са усложненията; за потвърждаване на наличието или отсъствието на определени усложнения бяха провеждани кръвни изследвания. Резултатите относно безопасността са представени в Таблицы 3 и 4. Крайните точки за ефективността са класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) и ехокардиографските оценки. Данните по NYHA и от кръвните изследвания бяха получавани предоперативно, интраоперативно и следоперативно на 3-тия до 6-тия месец, на първата година и след това ежегодно. Хемодинамични данни бяха регистрирани при изписването и на първата година. Таблицы 8 и 9 представят тези резултати за ефективността.

2.2 Изпитване след пускане на пазара на по-ниска целева антикоагулация

Проспективното рандомизирано антикоагулационно клинично изпитване на On-X (PROACT) имаше за цел да оцени дали е безопасно и ефективно да бъдат лекувани пациенти, имплантирани със сърдечна клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, с по-малко агресивна антикоагулантна терапия от препоръчаната в момента от насоките на Американския колеж по кардиология/Американската кардиологична асоциация (American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)) или Американския колеж на торакалните лекари (American College of Chest Physicians (ACCP)) за пациенти, получаващи механична клапна протеза с две платна. Първата записана и анализирана група беше използвана за сравняване на стандартната антикоагулантна терапия спрямо целите на международното нормализирано съотношение (INR) от 1,5 до 2,0 при високорискови пациенти, нуждаещи се от замяна на аортната клапа (AVR).

Дизайн на проучването и подбор на пациенти

Частта от проучването PROACT, касаеща замяната на аортна клапа при високорискови пациенти, беше проспективно, рандомизирано, несляпо, контролирано изпитване, сравняващо резултатите след замяна на аортната клапа с клапата On-X. То беше многоцентрово изпитване, в което участваха 36 центъра в Северна Америка, от които 35 центъра в САЩ и 1 – в Канада. Общо 425 пациента бяха записани в групата за замяна на аортна клапа при пациенти с висок риск от клапна тромбоза и тромбоемболия. Записването за високорисковата група за замяна на аортна клапа започна през юни 2006 г. и завърши през октомври 2009 г. За този доклад бяха налични проследяващи данни до 1 септември 2014 г. Първичните крайни точки бяха процентите на клапна тромбоза, тромбоемболия, кръвоизлив, повторна операция, експлантиране и смъртност по всякакви причини и свързана с клапата, както са определени от насоките за проучвания на клапи на Обществото на торакалните хирурзи/Американската асоциация за торакална хирургия (STS/AATS). Трябваше да бъде оценена не по-ниската ефективност между 2-те групи, използвайки комбинирането на клапна тромбоза, тромбоемболия и процент на кръвоизливи, както и граница за не по-ниска ефективност от 1,5% (абсолютна). Оценката на размера на извадката беше определена, използвайки 1-странен пропорционален тест с грешка от тип I от 0,05 и процент от 80% за тестване на хипотезата за не по-ниска ефективност.

Критерии за включване на пациенти

Критериите за включване на пациентите бяха следните:

1. Пациенти с клинични показания за изолирана замяна на аортна клапа
2. Пациенти със следните състояния, които поставят пациента във "високорисковата" група: хронична предсърдна фибриляция, фракция на изтласкване на лява камера < 30%, уголемено ляво предсърдие > 50 mm в диаметър, спонтанни ехокардиографични контрасти в лявото предсърдие, патологични съдови характеристики, неврологични събития, хиперкоагулабилност (определена по-долу), аневризма на лява или дясна камера, липса на тромбоцитна реакция към аспирин или клопидогрел и жени, получаващи заместваща терапия с естроген.
3. Беше разрешена съпътстваща сърдечна операция, включително имплантиране на байпас на коронарна артерия, поправка на митрална или трикуспидална клапа, смяна на възходяща аорта и операция при предсърдно мъждене (процедура maze)
4. Възрастни пациенти (най-малко на 18-годишна възраст)

Критерии за изключване на пациенти

Ключовите критерии за изключване на пациентите бяха следните:

1. Замяна на дясна клапа
2. Двойна (аортна плюс митрална) клапна замяна
3. Пациенти с активен ендокардит по време на имплантирането
4. По-рано потвърдено или подозирано тромбоемболично събитие или тромбоза, настъпващ или излекуван в рамките на последната година преди включването
5. Пациенти, които са в спешно състояние

Хиперкоагулабилността при пациентите със заменена аортна клапа беше установена чрез следните кръвни тестове, извършени предоперативно и преди започване на терапията с варфарин: активирана резистентност към протеин С (мутация на фактор V на Leiden), протромбинова мутация, активност на антиромбин III, активност на протеин С, активност на протеин S, активност на фактор VIII и холестерол от липопротеини с ниска плътност. Резистентността към аспирин или клопидогрел при пациентите със заменена аортна клапа беше установена въз основа на резултатите от клиничните лабораторни тестове: 11-дехидротромбоксан В2 в урината (по-късно променен на тромбоксан А2 в кръвта) за аспирин и инхибиране на P2Y12 за клопидогрел.

Рандомизиране в тестова и контролна група

Всички пациенти рутинно получаваха варфарин с целеви INR от 2,0 до 3,0 плюс аспирин 81 mg дневно за първите 3 следоперативни месеца. 90 дни след операцията беше извършено рандомизиране, използвайки стандартен алгоритъм за рандомизиране Mersenne Twister чрез онлайн модул за рандомизиране.

Тестова група: За първите 3 следоперативни месеца беше използван варфарин при целеви INR от 2,0 до 3,0 заедно с аспирин 81 mg/ден. След 3 месеца дозата варфарин беше намалена до целеви INR от 1,5 до 2,0 заедно с аспирин 81 mg/ден.

Контролна група: Следоперативно, през целия период на проучването, беше използван варфарин при целеви INR от 2,0 до 3,0 заедно с аспирин 81 mg/ден.

Всеки пациент, преживял тромбоемболично събитие, бе прехвърлен на стандартна антикоагулантна терапия (INR 2,0 - 3,0 плюс аспирин 81 mg/ден), въпреки че такива пациенти останаха в тестовата група по "намерение за лечение".

Първични крайни точки

Първичните крайни точки включваха събития на обилни кръвоизливи, слаби кръвоизливи, транзиторна исхемична атака (TIA), исхемичен инсулт, периферна тромбоемболия, клапна тромбоза, комбинацията от тези събития, повторна операция, експлантиране и смъртност по всякакви причини и свързана с клапата.

Вторични крайни точки

Вторичните крайни точки включваха ендокардит, хемолиза, хемолитична анемия, перивалвуларен теч, структурна и неструктурна дисфункция, следоперативен клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация и ехокардиографски хемодинамики (пиков градиент, среден градиент, ефективна зона на орифициума и клапна регургитация).

График за проследяване

Пациентите бяха проследявани чрез лични посещения в центровете по проучването на 3 месеца, 6 месеца и 1 година след операцията, а след това ежегодно за 2 до 5 и най-много 8 следоперативни години с цел получаване на необходимите 800 пациентогодини на проследяване, изисквани от FDA. При тези посещения беше извършвана електрокардиография или ехокардиография, както се изисква от протокола и според клиничните показания. Всички пациенти, поддържащи с терапия с варфарин, бяха проследявани чрез ежеседмични домашни INR тестове посредством централна телефонна или онлайн база данни. Периодът на проследяване беше до 1 септември 2014 г. и бе завършен при 98% от пациентите.

Управление на INR

При рандомизирането всички пациенти получиха домашен INR монитор. Контролът на INR се поддържаеше с използване на ежеседмично тестване вкъщи, с регулиране на дозата варфарин от клиничните центрове, за да се сведе до минимум вариабилността на INR и да се увеличи до максимум времето в целевия INR диапазон. Съответствието с домашния мониторинг бе определено от честотата на ежемесечно извършваните тестове.

Статистически анализ

Описателните статистически данни, включително средното и стандартното отклонение, бяха отчетени за числовите измервания. Ранните нежелани събития бяха онези, настъпили преди рандомизирането, и бяха изчислени като проценти. Процентът на късните (след рандомизирането) линейни нежелани събития в %/пациентогодина (pt-yr) беше изчислен въз основа на безопасната популация, включваща всички пациенти, които са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство. Кривите по таблиците за продължителност на живота на Kaplan-Meier бяха изчислени за данни за времето до събитие, от точката на рандомизиране до първото събитие. Анализите бяха направени с използване на статистически софтуер Statistical Analysis Systems, версия 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

РЕЗУЛТАТИ

От юни 2006 г. до октомври 2009 г. в частта от проучването PROACT, касаеща замяната на аортна клапа при високорискови пациенти, бяха включени 425 пациента. От тези 425 пациента 185 бяха рандомизирани след 3 следоперативни месеца в тестовата група, а 190 бяха рандомизирани в контролната група. Средният период на проследяване беше 3,82 години до 1 септември 2014 г. (878,6 пациентогодини за контролната група и 766,2 пациентогодини за тестовата група). Останалите 50 пациента бяха извадени от изпитването преди рандомизирането поради следните причини: смърт ($n = 8$), изключване по протокол заради нежелано събитие ($n = 10$), извършена е различна операция или не е извършена операция ($n = 14$), оттегляне по решение на пациента или лекаря ($n = 11$), изключване съгласно критерии от протокола ($n = 3$), експлантиране ($n = 1$) и изгубени за проследяване ($n = 3$). Средната възраст при операцията беше $55,8 \pm 12,0$ години (диапазон 22 - 85) за контролната група и $54,1 \pm 13,0$ години (диапазон 20 - 83) за тестовата група ($p = 0,187$). В контролната и тестовата групи съответно 81% и 80% от пациентите бяха мъже ($p = 0,898$).

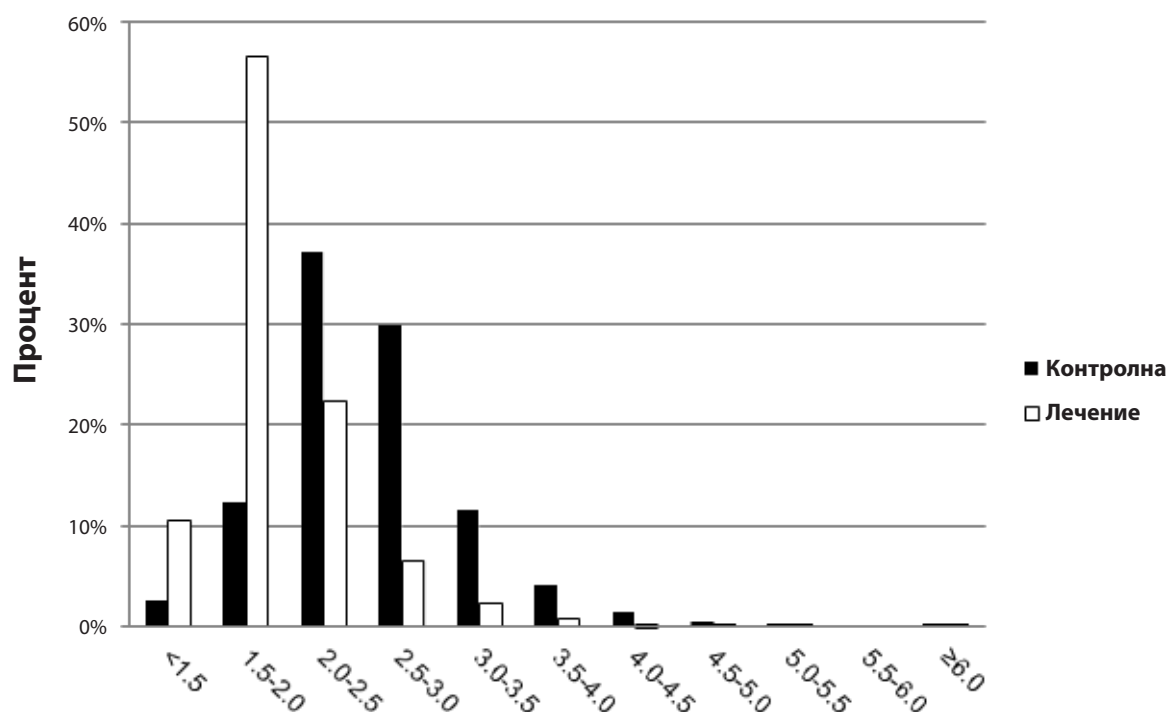
Сравненията между тези 2 групи за нативни клапни патологични характеристики, клапна лезия, предоперативен клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация, клинични рискови фактори и аномални лабораторни тестови резултати са посочени в Таблица 10. Не бяха открити статистически значими различия.

Пациентите бяха считани за минимално съвместими, ако честотата на тестването им бе най-малко два пъти месечно, приблизително два пъти по-често от стандартния INR мониторинг в клиничен амбулаторен кабинет. Пациентите бяха считани за напълно съвместими, когато честотата на тестването им бе 2 - 3 пъти месечно. В най-добрия случай домашният мониторинг би довел до среден интервал между тестовите от 7 дни. В настоящото проучване средният интервал между тестовите беше 9 дни и при двете групи. Над 80% от пациентите бяха минимално съвместими с процедурите по домашен мониторинг, >20% бяха идеално съвместими, а 96% от всички пациенти поне са опитали да направят тест вкъщи веднъж. В заключение, 4% от пациентите са отказали домашния INR мониторинг като цяло и са били мониторирани от своя местен лекар при посещенията в клиниката. Средното INR беше $1,89 \pm 0,49$ (медиана 1,80) за тестовите пациенти (целево 1,5 - 2,0) и $2,50 \pm 0,63$ (медиана 2,40) за контролните пациенти (целево 2,0 - 3,0).

Фигура 17 показва разпределението на измерените стойности на INR по група, като на фигурата се виждат по-ниските нива на INR, поддържани при тестовата група. Процентът измервания на INR в целевия диапазон беше 64,1% за тестовата група и 70,4% за контролната група. Процентът в рамките на диапазона на тестовата група бе сходен с този на контролната група, въпреки по-тесния целеви диапазон. Средната стойност и медианата на INR бяха в рамките на целевия диапазон за двете групи. Процентът отчетени стойности >3,0 или <1,5 беше съответно 17,3% в контролната група и 13,5% в тестовата група.

Резултатите от събитията, служещи за първични крайни точки, са представени в Таблица 11. Линейните проценти на късни събития показаха, че тестовата група е получила по-ниски проценти на събития както за обилен, така и за слаб кръвоизлив.

Фигура 17. Разпределения на INR



Процентите на тромботични събития между 2-те групи показаха сходство. Разликата в събитията на кръвоизливи между 2-те групи бе забележимо в полза на тестовата група. Освен това процентите на смъртност между 2-те групи бяха сходни; процентите на вторичните, свързани с клапата събития, непоказани в Таблица 11, бяха <1%/пациентогодина и също бяха сходни между 2-те групи.

Преди рандомизирането 4-ма пациенти бяха починали в рамките на първите 30 дни, а още 4-ма бяха починали между 30 и 90 дни. 4-те ранни смъртни случая бяха поради кардиогенен шок, многоорганна недостатъчност, бивентрикуларна недостатъчност и атериемоболна болест, довела до бъбречна недостатъчност – всички те настъпили в рамките на 2 дни от операцията. 4-те смъртни случая, настъпили в рамките на 30 до 90 следоперативни дни, бяха вследствие на внезапна смърт по неизвестна причина, протезен ендокардит, мозъчен кръвоизлив и аритмия.

След рандомизирането случаите на внезапна смърт бяха сходни при двете групи (3 във всяка група). Имаше 3 сърдечни смъртни случая в контролната група и нито един – в тестовата група. Смъртните случаи, свързани с клапата, включваха 2 събития на церебрални кръвоизливи и 1 събитие на гастроинтестинален кръвоизлив в контролната група и 1 исхемичен инсулт и 1 събитие на мозъчен кръвоизлив – в тестовата група. Останалите късни смъртни случаи бяха определени чрез независимо мнение като несвързани с клапата и имаше 7 във всяка група.

Качествена оценка на повторните операции и експлантираната разкри, че типове и причините за повторните операции и експлантираната са били сходни между 2-те групи. Преди рандомизирането най-честата хирургична процедура беше повторно изследване на периперативни кръвоизливи, възникнали 22 пъти (5,2% от 425 пациента или около половината от всички събития на периперативни кръвоизливи). Поставянето на нов пейсмейкър в рамките на 14 дни беше втората най-честа процедура, извършена при 19 пациента (4,5% от 425 пациента). Другите ранни процедури бяха във връзка с гастроинтестинален кръвоизлив, протезен ендокардит, репозициониране на стернума и акутна бременност – всички те извършени по веднъж. След рандомизирането свързаните с клапата повторни операции бяха свързани с протезен ендокардит, паравалвуларен теч, тромбоза, периферна тромбектомия, кръвоизлив и трансплантация на сърце. Като цяло процентът на повторните операции след рандомизацията беше 0,46%/пациентогодина за контролната група и 0,91%/пациентогодина за тестовата група, а процентът на експлантиациите беше 0,34% в контролната група и 0,91% в тестовата група. Видовете и броят повторни операции и експлантиации са сходни между групите.

ТИА (транзиторна исхемична атака) беше определена като неврологичен дефицит, продължаващ ≤ 3 дни. В контролната група настъпиха седем (7) ТИА със средна продължителност 1,6 дни, а в контролната група – 11 със средна продължителност 1 ден. Всички те бяха свързани с краткотрайна загуба на зрение, изтръпналост, слабост или бодежи при пациенти, при които направената компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс не показаха аномална циркулация или нов мозъчен инфаркт. В контролната група настъпиха седем (7) исхемични инсулта, а в тестовата група – 6. От тях по 3 в контролната и тестовата група преминаха в рамките на 3 дни, но резултатите от компютърната томография и ядрено-магнитния резонанс бяха положителни. Четири (4) контролни пациента и 2 тестови пациента получиха перманентен неврологичен дефицит, а 1 тестов пациент почина от инсулт на втория ден след операцията. Случаите на неврологични тромбоемболийни събития в 2-те групи бяха сходни, както е показано в Таблица 11.

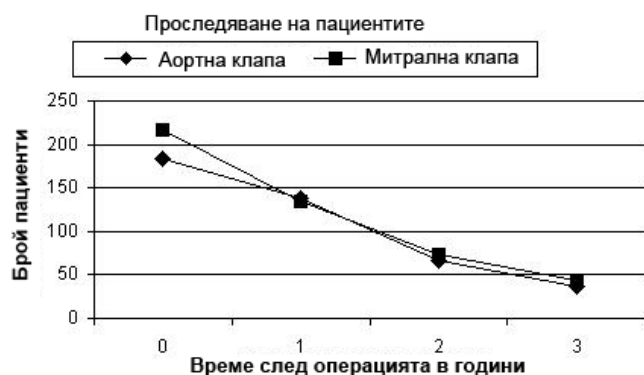
Клапната тромбоза беше качествено различна от тромбоемболията поради това, че всичките 4 събития на клапна тромбоза настъпиха при пациенти, които бяха спрели приема на варфарин, въпреки съветите на лекарите. Тези случаи бяха разрешени чрез клапна експлантиация (при 1 контролен и 1 тестов пациент), 1 тромбоектомия и 1 спонтанно разрешаване с повторното прилагане на варфарин. Всичките 4-ма пациенти се възстановиха.

От събитията, служещи за първични крайни точки, общо в контролната и тестовата група, 46 бяха събития, свързани с обилен кръвоизлив, 44 бяха събития, свързани със слаб кръвоизлив, 13 бяха исхемични инсулта и 18 бяха случаи на ТИА. Събитията на обилен кръвоизлив бяха допълнително класифицирани в 5 събития на мозъчен кръвоизлив, 27 събития на гастроинтестинален кръвоизлив, 3 хематома, 2 кръвоизлива от носа и 9 други събития на кръвоизливи. Събитията на мозъчен кръвоизлив доведоха до 3 смъртни случая и 2 перманентни дефицита. Исхемичните инсулта доведоха до 1 смъртен случай и 6 перманентни дефицита; 6-ма пациенти се възстановиха напълно в рамките на <3 дни. Таблица 11 показва събитията на кръвоизливи и мозъчни кръвоизливи, разделени по групи – в контролната и в тестовата група.

За проверката на хипотезите на проучването бяха извършени анализи за проверка на не по-ниска ефективност, които са показани в Таблица 12. Тези анализи установяват, че при тестовата група съществува не по-ниска ефективност спрямо контролната група с граница за не по-ниска ефективност от приложени 1,5%. Протоколът изискваше също и сравнения с Обективните критерии за производителност (ОКП), които са показани в Таблица 13. Проучването се счита за успешно, ако процентите на събитията от ОКП са по-малко от два пъти съответните ОКП, което може да се види от таблицата.

Графика 1: Проследяване на пациентите във времето

Пациенти с имплантирана аортна клапа N = 184,
 Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини
 Пациенти с имплантирана митрална клапа N = 229,
 Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини



Проследени пациенти, Nf	Изпитване	1 година след операцията	2 години след операцията	3 години след операцията
	Аортна	184	138	66
Митрална	216	134	74	44

Таблица 3: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на аортната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 184, съвкупно проследяване = 411,8 пациентогодини

Усложнение	Ранно настъпили събития		Късно настъпили събития ²		Без събития ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/пациентогодини	1 година след операцията (n=138)	3 години след операцията (n=37)
Смъртност (обща)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Смъртност (свързана с клапата)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Ендокардит	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Експлантация	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Хемолиза⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Кръвоизлив ⁶ (всички)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Кръвоизлив (обилен)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Перивалвуларен теч (всички)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Перивалвуларен теч (обилен)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Неструктурна клапна дисфункция	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Повторна операция (свързана с клапата)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Структурна клапна дисфункция	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоемболия	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Тромбоза	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Късно настъпилите събития са изчислени като линейни коефициенти на базата на общите пациентогодини.
- Данните за периодите без събития са изчислени по метода на Kaplan-Meier. SE = Стандартна грешка.
- n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.
- Кръвните изследвания, проведени в главна лаборатория, показаха, че клапата поражда нискостепенна, напълно компенсирена хемолиза, характеризираща се с увеличаване на серумната ЛДХ при средна стойност в рамките на нормалните граници, намаляване на хаптоглобина до под нормата при 69% от пациентите със заменена аортна клапа (Aortic Valve Replacement (AVR)) и 65% от пациентите със заменена митрална клапа (Mitral Valve Replacement (MVR)) на 1-вата година, при всички други изследвани показатели в нормални граници.
- Докладвани са използваните антикоагуланти. Целевата стойност на международното нормализирано съотношение (INR) е 2,5 до 3,5 при пациентите със заменена аортна клапа и 3,0 до 4,5 при пациентите със заменена митрална клапа.

Таблица 4: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на митралната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 229, съвкупно проследяване = 417,9 пациентогодини

Усложнение	Ранно настъпили събития		Късно настъпили събития ²		Без събития ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/пациентогодини	1 година след операцията (n=134)	3 години след операцията (n=44)
Смъртност (обща)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Смъртност (свързана с клапата)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Ендокардит	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Експлантация	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Хемолиза⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Кръвоизлив ⁶ (всички)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Кръвоизлив (обилен)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Перивалвуларен теч (всички)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Перивалвуларен теч (обилен)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Неструктурна клапна дисфункция	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Повторна операция (свързана с клапата)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Структурна клапна дисфункция	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоемболия	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Тромбоза	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Късно настъпилите събития са изчислени като линейни коефициенти на базата на общите пациентогодини.
- Данните за периодите без събития са изчислени по метода на Kaplan-Meier. SE = Стандартна грешка.
- n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.
- Кръвните изследвания, проведени в главна лаборатория, показваха, че клапата поражда нискостепенна, напълно компенсирана хемолиза, характеризираща се с увеличаване на серумната ЛДХ при средна стойност в рамките на нормалните граници, намаляване на хептоглобина до под нормата при 69% от пациентите със заменена аортна клапа (Aortic Valve Replacement (AVR)) и 65% от пациентите със заменена митрална клапа (Mitral Valve Replacement (MVR)) на 1-вата година, при всички други изследвани показатели в нормални граници.
- Докладвани са използваните антикоагуланти. Целевата стойност на международното нормализирано съотношение (INR) е 2,5 до 3,5 при пациентите със заменена аортна клапа и 3,0 до 4,5 при пациентите със заменена митрална клапа.

Таблица 5: Предоперативни демографски данни за пациентите**Предоперативни демографски данни за пациентите със замяна на аортната клапа**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Характеристика на пациента	N	% (n/N) ¹
Възраст при имплантацията в години	60,2 ± 8,4	
Пол:		
• Мъжки	121	65,8%
• Женски	63	34,2%
Клас по NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Неизвестен	0	0,0%
Клапна лезия:		
• Стеноза	86	46,7%
• Инсуфициенция	39	21,2%
• Смесена	59	32,1%
• Друго	0	0%

Забележки: 1. n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.

Предоперативни демографски данни за пациентите със замяна на митралната клапа

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Характеристика на пациента	N	% (n/N) ¹
Възраст при имплантацията в години	59,2 ± 10,6	
Пол:		
• Мъжки	86	37,6%
• Женски	143	62,4%
Клас по NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Неизвестен	4	1,7%
Клапна лезия:		
• Стеноза	29	12,7%
• Инсуфициенция	111	48,5%
• Смесена	87	38,0%
• Друго	2	0,9%

Забележки: 1. n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.

Таблица 6: Оперативни демографски данни за пациентите¹**Оперативни демографски данни за пациентите със замяна на аортната клапа**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Променлива	Категория ¹	n	% (n/N) ²	
Етиология ³	Калцификати	92	50,0%	
	Дегенеративна	51	27,7%	
	Ревматична	24	13,0%	
	Вродена	18	9,8%	
	Ендокардит	8	4,4%	
	Дисфункция на клапна протеза	0	0,0%	
	Друго	6	3,3%	
	Съпътстващи процедури ³	Няма	141	76,7%
Аортокоронарен байпас		21	11,4%	
Миотомия		10	5,4%	
Митрална репарация		5	2,7%	
Аортна репарация или замяна		4	2,2%	
Трикуспидална репарация		1	0,5%	
Мускулен мост		1	0,5%	
Замяна на трикуспидалната клапа		0	0,0%	
Експлантация на пръстен за анулопластика		0	0,0%	
Процедура Maze		0	0,0%	
Затваряне на предсърдно ухо		0	0,0%	
Репарация на камерна аневризма		0	0,0%	
Друго		0	0,0%	
Предшествващи състояния ³		Системна хипертония	90	48,9%
	Хиперлипидемия	83	45,1%	
	Стенокардия	42	22,8%	
	Коронарна атеросклероза	42	22,8%	
	Захарен диабет	33	17,9%	
	Предсърдни аритмии	25	13,6%	
	Левокамерна дисфункция	23	12,5%	
	Застойна сърдечна недостатъчност	22	12,0%	
	Миокарден инфаркт	12	6,5%	
	Мозъчносъдов инцидент	10	5,4%	
	Стеноза на каротидната артерия	7	3,8%	
	Ендокардит	4	2,2%	
	Кардиомиопатия	3	1,6%	
	Импантиране на пейсмейкър	2	1,1%	
	Аортокоронарен байпас	1	0,5%	
	Преишна замяна на аортната клапа	1	0,5%	
	Преишна замяна на митралната клапа	0	0,0%	
	Друго	27	14,8%	
	Клапен размер	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%	

Забележки:

1. По ред на честотата на появяване, освен за клапния размер.
2. n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.
3. Може да са повече от едно на пациент.

Оперативни демографски данни за пациентите със замяна на митралната клапа

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Променлива	Категория ¹	N	% (n/N) ²
Етиология ³	Ревматична	86	37,6%
	Дегенеративна	62	27,1%
	Калцификати	36	15,7%
	Ендокардит	16	7,0%
	Дисфункция на клапна протеза	6	2,6%
	Вродена	4	1,8%
	Друго	38	16,6%
	Съпътстващи процедури ³	Няма	130
Аортокоронарен байпас		44	19,2%
Трикуспидална репарация		22	9,6%
Затваряне на предсърдно ухо		12	5,2%
Митрална репарация		12	5,2%
Процедура Maze		12	5,2%
Затваряне на дефект на междуклапната преграда		8	3,5%
Репарация на камерна аневризма		3	1,3%
Мускуларизация		2	0,9%
Замяна на трикуспидалната клапа		1	0,4%
Експлантация на пръстен за анулопластика		1	0,4%
Предшествващи състояния ³		Предсърдни аритмии	137
	Пулмонална хипертония	108	46,8%
	Системна хипертония	88	38,1%
	Хиперлипидемия	88	38,1%
	Застойна сърдечна недостатъчност	80	34,6%
	Друго	77	33,3%
	Коронарна атеросклероза	67	29,0%
	Пушач	64	27,7%
	Левокамерна дисфункция	47	20,4%
	Мозъчносъдов инцидент	43	18,6%
	Захарен диабет	40	17,3%
	Стенокардия	38	16,4%
	Миокарден инфаркт	30	13,0%
	Хипертиреоидизъм	27	11,7%
	Хронична обструктивна белодробна болест	25	10,8%
	Ендокардит	18	7,8%
	Гастроинтестинална язва	18	7,8%
	Хронична бъбречна недостатъчност	13	5,6%
	Стеноза на каротидната артерия	12	5,2%
	Аортокоронарен байпас	10	4,4%
Рак	10	4,4%	
Преишна замяна на митралната клапа	9	3,9%	
Кардиомиопатия	8	3,5%	
Импантиране на пейсмейкър	6	2,6%	
Клапен размер	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Таблица 7: Брой имплантирани пациенти и години по клапен размер**Брой пациенти с имплантирана аортна клапа и брой пациентогодини по клапен размер**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

	Резултати по клапен размер					Общо
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Брой имплантирани пациенти	17	35	70	38	24	184
Брой пациентогодини	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Брой пациенти с имплантирана митрална клапа и брой пациентогодини по клапен размер

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

	Резултати по клапен размер				Общо
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Брой имплантирани пациенти	33	131	65		229
Брой пациентогодини	60,2	239,1	118,6		417,9

Таблица 8: Крайни резултати за ефективност на клапата**Крайни резултати за ефективност при замяна на аортната клапа, клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA)¹**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Клас по NYHA	Предоперативна оценка (Nd = 184)		Следоперативни оценки					
			1 година (10-14 месеца) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 години (22-26 месеца) (Nf = 66, Nd = 66)		3 години (34-38 месеца) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Неопределен ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Липсва ⁵	0	Неприложимо	9	Неприложимо	0	Неприложимо	1	Неприложимо

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Nf = брой проследени пациенти (възпроизведено по Графика 1); Nd = брой пациенти, за които са събрани данни по NYHA (невключващи липсващите).
- n = брой пациенти във всяка категория.
- "Неопределен" означава, че са били събрани данни, но класът не е могъл да бъде определен по време на прегледа
- "Липсващ" означава разликата между броя проследени пациенти - Nf и броя пациенти, за които са събрани данни по NYHA - Nd.

Крайни резултати за ефективност при замяна на митралната клапа, клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA)¹

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Клас по NYHA	Предоперативна оценка (Nd = 229)		Следоперативни оценки					
			1 година (10-14 месеца) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 години (22-26 месеца) (Nf = 74, Nd = 69)		3 години (34-38 месеца) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Неопределен ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Липсва ⁵	0	Неприложимо	7	Неприложимо	5	Неприложимо	2	Неприложимо

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Nf = брой проследени пациенти (възпроизведено по Графика 1); Nd = брой пациенти, за които са събрани данни по NYHA (невключващи липсващите).
- n = брой пациенти във всяка категория.
- "Неопределен" означава, че са били събрани данни, но класът не е могъл да бъде определен по време на прегледа
- "Липсващ" означава разликата между броя проследени пациенти - Nf и броя пациенти, за които са събрани данни по NYHA - Nd.

Таблица 9: Крайни резултати за ефективност, резултати за**хемодинамиката****Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката на аортната клапа¹**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Хемодинамичен параметър	Резултати по клапен размер									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Ранен следоперативен период (< 30 дни), N_d² = 184										
Среден градиент ³	N _d ² = 20		N _d ² = 31		N _d ² = 58		N _d ² = 33		N _d ² = 20	
•Средна стойност ± CO	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Мин., макс.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
ЕОА ⁵	N _d ² = 19		N _d ² = 31		N _d ² = 57		N _d ² = 33		N _d ² = 20	
•Средна стойност ± CO	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Мин., макс.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Регургитация ⁶	N _d ² = 22		N _d ² = 40		N _d ² = 72		N _d ² = 38		N _d ² = 24	
	n ⁷	% (n/N _d ²)	n	% (n/N _d ²)	n	% (n/N _d ²)	N	% (n/N _d ²)	n	% (n/N _d ²)
•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%
•Няма наличен	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 година след операцията, N_d = 138										
Среден градиент	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Средна стойност ± CO	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Мин., макс.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
ЕОА	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Средна стойност ± CO	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Мин., макс.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Регургитация	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%
•Няма наличен	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 година след операцията, N_d = 103 (общо 2 г. (66) и 3 г. (37) проследяване)										
Среден градиент	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Средна стойност ± CO	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Мин., макс.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
ЕОА	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Средна стойност ± CO	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Мин., макс.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Регургитация	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%
•Няма наличен	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Забележки:

- Оценките на хемодинамиката са извършени с помощта на транссторакална ехокардиография (ТТЕ) и в някои случаи на трансезофагеална ехокардиография (ТТЕЕ). Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- N_d = брой проследени пациенти (възпроизведено по Графика 1).
- Средният градиент представлява спада на налягането, измерен в рамките на клапата, в mmHg.
- N_d = брой пациенти, за които са събрани данни за хемодинамиката.
- ЕОА = ефективна площ на орифициума, измерена в cm².
- Регургитацията представлява обратен кръвоток в клапата поради нормален теч и перивалвуларен теч; 0 = липсва, 1+ = лека, 2+ = умерена, 3+ = умерена/тежка, 4+ = тежка.
- n = брой пациенти във всяка категория.

Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката на митралната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Хемодинамичен параметър	Резултати по клапен размер					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Ранен следоперативен период (< 30 дни), N_d² = 216						
Среден градиент ³	N _d ² = 31		N _d ² = 117		N _d ² = 59	
•Средна стойност ± CO	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Мин., макс.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
ЕОА ⁵	N _d ² = 25		N _d ² = 97		N _d ² = 53	
•Средна стойност ± CO	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Мин., макс.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Регургитация ⁶	N _d ² = 28		N _d ² = 104		N _d ² = 56	
	n	% (n/N _d ²)	N	% (n/N _d ²)	N	% (n/N _d ²)
•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%
•Няма наличен	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 година след операцията, N_d = 134						
Среден градиент	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Средна стойност ± CO	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Мин., макс.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
ЕОА	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Средна стойност ± CO	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Мин., макс.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Регургитация	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%
•Няма наличен	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Таблица 10: Предоперативни характеристики на тестовата и контролната група за високорисковата група за замяна на аортна клапа

Клас/тест	Тестова (n=185)	Контролна (n=190)	P стойност
Патологични находки за клапата (етиология)			
Ревматична	3 (2)	3 (2)	0,71
Калцификати	121 (65)	130 (68)	0,61
Вродена	69 (37)	72 (38)	0,93
Ендокардит	8 (4)	5 (3)	0,81
Дегенеративна/Миксоматозна	31 (17)	32 (17)	0,89
Дисфункция на клапна протеза	8 (4)	9 (5)	0,79
Клапна лезия			0,24
Стеноза	95 (51)	97 (51)	
Регургитация	46 (25)	34 (18)	
Смесена	39 (21)	54 (28)	
Клас по NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Неизвестна	16 (9)	14 (7)	
Клинични рискови фактори			
Предсърдна фибрилация	3 (2)	11 (6)	0,06
Фракция на изтласкване < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Терапия с естроген	4 (2)	2 (1)	0,66
Диаметър на ляво предсърдие > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Неврологични събития	6 (3)	9 (5)	0,63
Спонтанни			
ехокардиографски контрасти	0(0)	2 (1)	0,46
Камерна аневризма	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Аномални лабораторни тестове			
Активност на АТ-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Активност на Фактор VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Мутация на Фактор V на Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Активност на Протеин С	9 (5)	9 (5)	0,88
Протромбинова мутация	4 (2)	3 (2)	0,96
Активност на Протеин S	3 (2)	3 (2)	0,68
Инхибиране на P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Тромбоксан в урината	84 (45)	69 (36)	0,09

Данните са представени като n (%). Проценти на настъпване по етиология на заболяването и сравнение на тестовата и контролната групи с използване на хи-квадрат тест за значимост (включва корекцията на Йейтс за непрекъснатост за малки по размер извадки). AVR, замяна на аортна клапа; NYHA, Нюйоркская кардиологична асоциация; АТ-III, антитромбин III. Всички р-стойности са тестове на пропорциите, с изключение на клапната лезия и разпределенията по клас на NYHA, които са хи-квадрат тестове на разпределенията.

Таблица 11: Линејни коефициенти на късните нежелани събития след рандомизирането за високорисковата група за замяна на аортна клапа

Събитие	Контролна (пациентогодини=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Тестова (пациентогодини=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Процент (%/пациентогодини)	N	Процент (%/пациентогодини)
Обилен кръвоизлив	34	3,87	12	1,57
Мозъчен кръвоизлив	4	0,46	1	0,13
Слаб кръвоизлив	35	3,98	9	1,17
Общо кръвоизливи	69	7,85	21	2,74
Исхемичен инсулт	7	0,80	6	0,78
ТИА	7	0,80	11	1,44
Неврологично събитие ТЕ	14	1,59	17	2,22
Периферна ТЕ	1	0,11	4	0,52
Общо ТЕ	15	1,70	21	2,74
Клапна тромбоза	2	0,23	2	0,26
Обилен кръвоизлив, ТЕ и клапна тромбоза	51	5,80	35	4,57
Комбинирана първична крайна точка	86	9,79	44	5,74
Внезапна смърт	3	0,34	3	0,39
Свързана с клапата смърт	3	0,34	2	0,26
Обща смъртност	16	1,82	12	1,57

ТЕ = Тромбоемболия; Комбинирана първична крайна точка = Комбинация от общите кръвоизливи, неврологично събитие ТЕ, периферна ТЕ и клапна тромбоза

Таблица 12: Анализи за не по-ниска ефективност

Усложнения от категории	Преброяване на събитията: контролна	Процент (%/пациентогодини)	Преброяване на събитията: лечение	Процент (%/пациентогодини)	Разлика (лечение-контролна)	CI 95% за разликата [1]	Индикатор за не по-ниска ефективност (1,5% MI) [2]
Общо пациентогодини	878,6		766,2				
Комбинирана първична крайна точка	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 -1,32	Не по-ниска ефективност
Обилен кръвоизлив, ТЕ, клапна тромбоза	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Не по-ниска ефективност

Комбинирана първична крайна точка = Комбинация от общите кръвоизливи, неврологично събитие ТЕ, периферна ТЕ, и клапна тромбоза; ТЕ = Тромбоемболия; CI = Доверителен интервал; MI = Граница на ефективност [1] CI стойностите се изчислени с използване на разпределение на Поасон, тест. [2] Не по-ниската ефективност е изчислена по нулевата хипотеза за процент на Лечение - процент на Контролна $\leq 1,5\%$. Съгласно насоките на FDA от март 2010 г. не по-ниската ефективност се приема, ако горната граница на двустранния доверителен интервал е по-малко от 1,5%

Таблица 13: Анализи на критериите за обективна производителност за групата на лечение

Усложнения от категории	Преброяване на събитията	Процент (%/пациентогодини)	Едностранны горна граница за CI 95%	Процент ОКП според FDA (2*Процент ОКП)	P-стойност [1]
Общо пациентогодини	766,2				
Тромбоемболия	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Клапна тромбоза	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Обилни или слаби кръвоизливи	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Обилен кръвоизлив	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Доверителен интервал

[1] CI стойностите са изчислени с разпределението на Поасон регресията на Поасон със записи на изместването на общото време на проследяване.

P-стойностите представляват тестове на нулевата хипотеза за процента на Лечение $\geq 2 \times$ Процент ОКП според FDA, използвайки стойностите от 1993 г.

Таблица 14: Определения

	ОТОРИЗИРАН ПРЕДСТАВИТЕЛ В ЕВРОПЕЙСКАТА ОБЩНОСТ		НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ, АКО ОПАКОВКАТА Е ПОВРЕДЕНА
	ПРОИЗВОДИТЕЛ		ДА НЕ СЕ ИЗПОЛЗВА ПОВТОРНО
	ВИЖТЕ ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА УПОТРЕБА		ИЗПОЛЗВАЙТЕ ДО
 WWW.ONXLTI.COM/IFU/HV	ВИЖТЕ ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА УПОТРЕБА		СЕРИЕН НОМЕР
	КАТАЛОЖЕН НОМЕР		ДАТА НА ПРОИЗВОДСТВО
	СТЕРИЛИЗИРАН С ПАРА		ДА НЕ СЕ СТЕРИЛИЗИРА ПОВТОРНО
	МР УСЛОВНО		

PROTETSKI SRČANI ZALISTAK ON-X®

UPUTE ZA UPORABU

Mitralni srčani zalistak On-X® sa standardnim prstenom za šivanje

Mitralni srčani zalistak On-X® s prstenom za šivanje Conform-X®

Aortni srčani zalistak On-X® sa standardnim prstenom za šivanje i produženim držačem

Aortni srčani zalistak On-X® s prstenom za šivanje Conform-X® i produženim držačem

Aortni srčani zalistak On-X® sa anatomskim prstenom za šivanje i produženim držačem

Trenutačnu verziju svih Uputa za uporabu uređaja On-X LTI možete pronaći na:
<http://www.onxlti.com/ifu>

SADRŽAJ

PROTETSKI SRČANI ZALISTAK ON-X®	51
UPUTE ZA UPORABU	53
1. OPIS UREĐAJA	53
2. INDIKACIJE ZA UPORABU	53
3. KONTRAINDIKACIJE	53
4. UPOZORENJA I MJERE OPREZA	54
4.1 UPOZORENJA.....	54
4.2 MJERE OPREZA.....	54
5. POTENCIJALNI NEŽELJENI DOGAĐAJI	54
6. INDIVIDUALIZACIJA LIJEČENJA	54
6.1 SPECIFIČNA POPULACIJA PACIJENATA	55
7. SAVJETOVANJE PACIJENATA.....	55
8. ISPORUKA	55
8.1 DOSTUPNI MODELI I VELIČINE	55
8.2 PAKIRANJE.....	55
8.3 ČUVANJE.....	56
8.4 DODATNI PRIBOR.....	56
8.5 ČIŠĆENJE I STERILIZACIJA DODATNOG PRIBORA.....	57
9. UPUTE ZA UPORABU	57
9.1 OSPOSOBLJAVANJE LIJEČNIKA	57
9.2 STERILIZACIJA I RESTERILIZACIJA	57
9.3 UPUTE ZA RUKOVANJE I PRIPREMU	57
9.4 IMPLANTACIJA UREĐAJA.....	59
9.5 TEHNIKE ŠIVANJA.....	60
9.6 PROCJENA KRETANJA LISTIĆA I ROTIRANJA ZALISKA	61
9.7 USMJERENJE ZALISKA.....	61
10. POSTOPERATIVNE INFORMACIJE	61
10.1 KOMPATIBILNOST MAGNETSKE REZONANCIJE (MRI)	61
10.2 VRAĆENI PROIZVODI.....	62
11. INFORMACIJE ZA PACIJENTE	62
11.1 REGISTRACIJA PACIJENATA	62
11.2 KARTICA ZA EVIDENCIJU PACIJENTA	62
11.3 KNJIŽICA S INFORMACIJAMA ZA PACIJENTA	62
12. ODRICANJE OD ODGOVORNOSTI ZA JAMSTVA	62
DODATAK A	63
1. NEŽELJENI DOGAĐAJI	63
1.1 UOČENI NEŽELJENI DOGAĐAJI	63
2. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA	63
2.1 PREDTRŽIŠNA ISTRAŽIVANJA.....	63
2.2 POSTTRŽIŠNO ISTRAŽIVANJE NIŽE CILJNE ANTIKOAGULACIJE	63

POPIS SLIKA

Slika 1: Aortni i mitralni profili	53
Slika 2: Držači aortnog i mitralnog zaliska	55
Slika 3a: Uređaj za određivanje veličine i replika-uređaj za određivanje veličine	56
Slika 3b: Uređaj za određivanje veličine	56
Slika 4: Ručica instrumenta	57
Slika 5: Rotator	57
Slika 6: Sonda za listiće	57
Slika 7a. Poklopac vanjskog pakiranja s navojem	58
Slika 7b. Uklanjanje povlačenjem jezičca... ..	58
Slika 7c. ...ili izvrtanje na sterilno polje.....	58
Slika 8a. Poklopac vanjskog pakiranja na odljepljivanje	58
Slika 8b. Uklanjanje povlačenjem jezičca... ..	58
Slika 8c. ...ili izvrtanje na sterilno polje	58
Slika 9. Otvaranje unutarnjeg spremnika	59
Slika 10. Umetanje ručice instrumenta.....	59
Slika 11. Aortnim replika-uređajima za određivanje veličine verificira se aortni zalistak.....	60
Slika 12. Supraanularno pozicioniranje zaliska	60
Slika 13. Poprečni presjeci prstena za šivanje	60
Slika 14. Uklanjanje držača zaliska.....	60
Slika 15. Umetanje rotatora zaliska	61
Slika 16. Okretna os mitralnog zaliska postavljena antianatomski.....	61
Slika 17. INR distribucija	65

POPIS GRAFIKONA

Dijagram 1: Kontrola pacijenata tijekom vremena.....	67
--	----

POPIS TABLICA

Tablica 1: Specifikacije zaliska On-X (u mm).....	55
Tablica 2: Odabir uređaja za određivanje veličine.....	56
Tablica 3: Stopa uočenih neželjenih događaja kod zamjene aortnog zaliska	67
Tablica 4: Stopa uočenih neželjenih događaja kod zamjene mitralnog zaliska.....	68
Tablica 5: Preoperativni demografski podaci o pacijentima	68
Tablica 6: Demografski podaci o pacijentima u vrijeme zahvata	69
Tablica 7: Broj pacijenata s implantatom i godine prema veličini zaliska	70
Tablica 8: Rezultati učinkovitosti zaliska	70
Tablica 9: Rezultati učinkovitosti, hemodinamički rezultati.....	71
Tablica 10: Preoperativne karakteristike ispitne i kontrolne skupine za visokorizičnu AVR skupinu	72
Tablica 11: Linearizirane stope kasnih neželjenih događaja nakon randomizacije za visokorizičnu AVR skupinu	72
Tablica 12: Analize neinferiornosti	73
Tablica 13: Objektivna analiza kriterija rezultata za liječenu skupinu	73
Tablica 14: Definicije.....	74

UPUTE ZA UPORABU

OPREZ: prema saveznom zakonu (SAD) ovaj se uređaj može kupiti samo od liječnika ili na njihovu preporuku.

1. OPIS UREĐAJA

Protetski srčani zalistak On-X® (Slika 1) mehanički je srčani zalistak s dva listića koji se sastoji od kućišta s ušćem i dva listića. Površina dovodnog protoka ušća ima ukošen ulaz namijenjen smanjenju turbulencije protoka, a izlazni obod sastoji se od štitnika listića namijenjenih zaštiti listića dok su u zatvorenom položaju. Listići se okreću oko jezičaca koji se nalaze unutar unutarnjeg oboda prstena ušća. U zatvorenom položaju svaki listić je pod nazivnim kutom od 40° u odnosu na ravninu ušća. U otvorenom položaju ravnina svakog listića je pod nazivnim kutom od 90° u odnosu na ravninu ušća. Luk putanje listića iznosi 50° u odnosu na zatvoreni položaj.

Ušće se sastoji od grafitne podloge presvučene karbonom On-X®, čistim nelegiranim oblikom pirolitičkog karbona. Listići se sastoje od karbona On-X® nanesenog na grafitnu podlogu, impregniranu s 10% težinskog volframa kako bi se osigurala radiopropusnost.

Prsten za šivanje sačinjen je od politetrafluoroetilenske (PTFE) tkanine postavljene na ušće pomoću titanijskih zadržnih prstena i materijala za šivanje 5-0. Taj oblik nastavka prstena za šivanje na ušću omogućuje okretanje prstena za šivanje in situ tijekom ugradnje. Na prstenu za šivanje nalaze se referentne oznake za usmjerenje radi određivanja usmjerenja zaliska.

Protetski srčani zalistak On-X® dostupan je u 3 aortne konfiguracije i 2 mitralne konfiguracije prstena za šivanje. Sve aortne konfiguracije dostupne su u veličinama od 19, 21, 23, 25 i 27/29 mm. Standardni mitralni prsten za šivanje dostupan je u veličinama od 23, 25, 27/29 i 31/33, a mitralni prsten za šivanje Conform-X® dostupan je samo u veličini 25/33.

Aortni zalisci od veličine 19 mm do 25 mm namijenjeni su za intrasupraanularni položaj prstena za šivanje, a veličina zaliska 27/29 mm namijenjena je za intraanularni položaj prstena za šivanje. Sve veličine mitralnih zalistaka namijenjene su za supraanularni položaj prstena za šivanje.

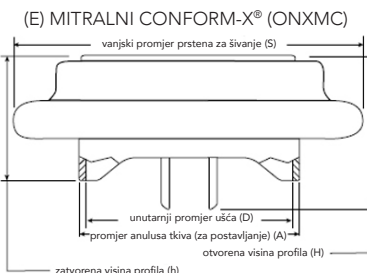
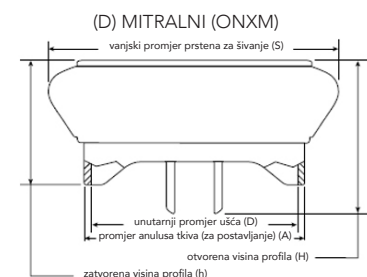
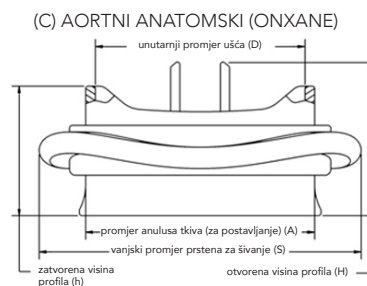
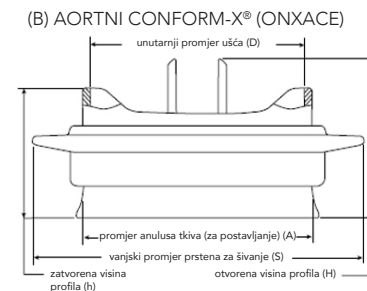
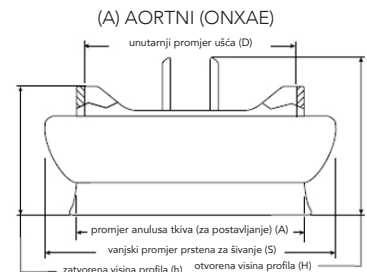
2. INDIKACIJE ZA UPORABU

Protetski srčani zalistak On-X namijenjen je za zamjenu bolesnih ili oštećenih nativnih ili protetskih zalistaka koji ne funkcioniraju u aortnim i mitralnim položajima.

3. KONTRAINDIKACIJE

Protetski srčani zalistak On-X kontraindiciran je kod pacijenata koji ne podnose antikoagulacijsku terapiju.

Slika 1: Aortni i mitralni profili
(odgovarajuće dimenzije potražite u tablici 1)



4. UPOZORENJA I MJERE OPREZA

4.1 Upozorenja

SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU.

NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X u sljedećim slučajevima:

- pada, oštećenja ili bilo kakvog pogrešnog rukovanja protezom;
- ako je istekao datum valjanosti;
- ako je brtva koja služi za provjeru pravilnog rukovanja oštećena;
- ako se oznaka serijskog broja razlikuje od serijskog broja na spremniku.

NEMOJTE uvoditi kateter, kirurški instrument ili transvensku stimulacijsku elektrodu u protezu jer biste time mogli izazvati insuficijenciju zaliska, oštećenje listića, pomicanje listića i/ili zaglavljivanje katetera/ instrumenta/elektrode.

NEMOJTE resterilizirati protetski srčani zalistak On-X.

4.2 Mjere opreza

Protezom rukujte samo instrumentima On-X za protetske srčane zaliske On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Tijekom odabira veličine zaliska treba upotrebljavati samo instrumente za određivanje veličine protetskih srčanih zalistaka On-XLTI On-X; drugi instrumenti mogli bi imati za posljedicu nepravilno određivanje veličine zaliska.

Izbjegavajte doticanje ugljičnih površina zaliska prstima u rukavicama ili bilo kakvim abrazivnim ili metalnim instrumentima jer biste njima mogli izazvati oštećenje površine zaliska koje nije vidljivo golim okom i koje može dovesti do ubrzane strukturne disfunkcije zaliska, „bježanja“ listića ili poslužiti kao gnijezdo za stvaranje tromba.

Izbjegavajte oštećivanje proteze primjenom prevelike sile na ušće ili listiće zaliska.

5. POTENCIJALNI NEŽELJENI DOGAĐAJI

Neželjeni događaji koje se mogu povezati s uporabom protetskih srčanih zalistaka (abecednim redom) uključuju bez ograničenja:

- anginu
- srčanu aritmiju
- endokarditis
- zatajenje rada srca
- hemolizu
- hemolitičku anemiju
- krvarenje
- infarkt miokarda
- uklještenje listića proteze (sudaranje)
- nestrukturnu disfunkciju proteze
- panus proteze

- perivalvularno propuštanje proteze
- regurgitaciju proteze
- strukturnu disfunkciju proteze
- trombozu proteze
- udar
- tromboemboliju

Te komplikacije mogu prouzročiti:

- ponovni zahvat
- eksplantaciju
- trajnu nesposobnost
- smrt

Mehanički protetski srčani zalisci proizvode zvukove tijekom normalnog rada. Kod nekih pacijenata ti zvukovi mogu biti neprihvatljivi.

Izjava o opasnosti od ponovne uporabe

U skladu s Direktivom o medicinskim uređajima EU-a, 93/42/EEZ, Dodatak I, Odjeljak 13.6h, proizvođač uređaja mora osigurati informacije o rizicima povezanim s ponovnom uporabom uređaja namijenjenog za jednokratnu uporabu. Stoga se daje sljedeća izjava:

Ugrađeni protetski srčani zalistak On-X namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Nemojte ponovno upotrebljavati uređaj. Osim rizika navedenih u odjeljku 5, ponovna uporaba može prouzročiti komplikacije pri zahvatu, uključujući oštećenje uređaja, ugrožavanje biokompatibilnosti uređaja i kontaminaciju uređaja. Ponovna uporaba može prouzročiti infekciju, ozbiljne ozljede ili smrt pacijenta.

6. INDIVIDUALIZACIJA LIJEČENJA

Antikoagulacija – potrebno je dati odgovarajuću antikoagulacijsku antikoagulacijsku/antitrombotsku terapiju. Odabir antikoagulacijskog ili antitrombotskog režima temelji se na posebnim potrebama pacijenta i kliničkoj situaciji.

Pacijenti sa zaliskom On-X u aortnom položaju moraju se održavati na dugoročnoj varfarinskoj antikoagulaciji koja bi trebala dostići međunarodni normalizirani omjer (INR) od 2,0 – 3,0 u prva tri mjeseca nakon zahvata zamjene zaliska, a nakon toga INR treba smanjiti na 1,5 – 2,0. Pacijenti sa zaliskom On-X u mitralnom položaju ili u više položaja zaliska moraju se kontinuirano održavati na INR vrijednosti od 2,5 – 3,5 nakon zahvata zamjene zaliska. Svakodnevno dodavanje aspirina u dozi od 75 do 100 mg također se preporučuje za pacijente sa zaliskom On-X u bilo kojem položaju ako ne postoje kontraindikacije za uzimanje aspirina.

Istraživanja pokazuju da stabilna regulacija INR vrijednosti daje bolje kliničke rezultate te da pacijenti moraju biti redovito praćeni. Preporučuje se primjena kućnog praćenja radi uspostavljanja stabilne regulacije INR vrijednosti.

6.1 Specifična populacija pacijenata

Sigurnost i učinkovitost protetskog srčanog zaliska On-X nije utvrđena za sljedeću specifičnu populaciju jer na toj populaciji nisu provedena istraživanja:

- trudne pacijentice;
- dojilje;
- pacijenti s kroničnim endokarditisom;
- pacijenti kojima je potrebna zamjena pulmonalnog ili trikuspidalnog zaliska.

7. SAVJETOVANJE PACIJENATA

- Profilaktičko liječenje antibioticima mora se osigurati za sve pacijente s protetskim zaliscima koji se podvrgavaju dentalnim zahvatima ili drugim potencijalno bakteremijskim postupcima.
- Pacijentima je potrebna antikoagulacijska ili antikoagulacijska/antitrombotska terapija.
- Pacijenti se trebaju potaknuti da popune ID karticu pacijenta koja se isporučuje uz zalistak te da je uvijek nose sa sobom.

8. ISPORUKA

8.1 Dostupni modeli i veličine

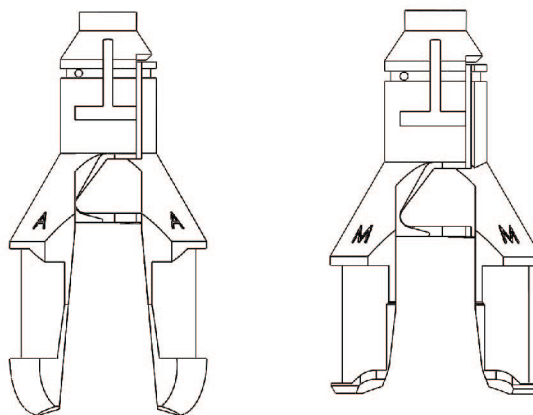
Protetski srčani zalistak On-X dostupan je u 3 aortne konfiguracije i 2 mitralne konfiguracije prstena za šivanje. Sve aortne konfiguracije dostupne su u veličinama od 19, 21, 23, 25 i 27/29 mm. Standardni mitralni prsten za šivanje dostupan je u veličinama od 23, 25, 27/29 i 31/33 mm, a mitralni prsten za šivanje Conform-X dostupan je u samo u veličini 25/33.

Aortni zalisci od veličine 19 mm do 25 mm namijenjeni su za intrasupraanularni položaj prstena za šivanje, a veličina zaliska 27/29 mm namijenjena je za intraanularni položaj prstena za šivanje. Sve veličine mitralnih zalistaka namijenjene su za supraanularni položaj prstena za šivanje.

Slika 2: Držači aortnog i mitralnog zaliska

Produženi aortni držač

Mitralni držač



Specifikacije dimenzija i modela za sve dostupne veličine protetskog srčanog zaliska On-X prikazane su u Tablici 1 i na Slici 1. Simbol veličine (SZ mm) na kutiji, oznakama spremnika i implantacijskoj registracijskoj kartici odnosi se na promjer anulusa tkiva zaliska u milimetrima.

8.2 Pakiranje

Protetski srčani zalistak On-X isporučuje se sterilan, postavljen na držač u dvostruko zabrtvljenom plastičnom spremniku. U pakiranju se nalaze sljedeće komponente:

- vanjska kutija
- kartica za evidenciju pacijenta
- plastični spremnik zaliska
- implantacijska registracijska kartica
- plastični držač zaliska
- oznaka sa serijskim brojem zaliska
- upute za uporabu (knjižica ili referentna kartica web stranice)

Tablica 1: Specifikacije zaliska On-X (u mm)

Oznaka modela	Veličina/tip	Promjer anulusa tkiva (za postavljanje) (A)	Unutarnji promjer ušća (D)	Vanjski promjer prstena za šivanje (S)	Visina profila (zatvoreni) (h)	Visina profila (otvoreni) (H)	Unutarnja površina ušća (mm ²)
ONXAE-19*	19 aortni	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aortni	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aortni	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aortni	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 aortni	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aortni Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aortni Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aortni Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aortni Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 aortni Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aortni anatomski	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aortni anatomski	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aortni anatomski	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aortni anatomski	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 aortni anatomski	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 mitralni	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 mitralni	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 mitralni	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 mitralni	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitralni Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Nije dostupno na svim tržištima

** Nije dostupno u SAD-u

Lokaciju izmjerenih dimenzija potražite na slici 1. Dane su vrijednosti nazivne unutar dopuštenog odstupanja.

Instrumenti za implantaciju protetskog srčanog zaliska On-X isporučuju se zasebno, **NESTERILNI**, i moraju se očistiti i sterilizirati prije uporabe kao što je navedeno u odjeljku 8.5.

8.3 Čuvanje

Datum isteka sterilnosti protetskog srčanog zaliska On-X zabilježen je na vanjskoj naljepnici na pakiranju. Treba redovito provoditi odgovarajuću kontrolu zaliha kako bi se proteze s ranijim datumom isteka valjanosti implantirale na vrijeme. Da biste zaštitili zalistak, treba ga čuvati u vanjskoj kutiji do uporabe. Okruženje za pohranu mora biti čisto, hladno i suho.

8.4 Dodatni pribor

Protetski srčani zalistak On-X namijenjen je za uporabu samo s instrumentima On-XLTI On-X. Instrumenti, koji se isporučuju zasebno, nalaze se u kompletu koji uključuje uređaje za određivanje veličine, rotatore, ručicu instrumenta i sondu za listiće. Instrumenti su namijenjeni za višekratnu uporabu.

OPREZ: Uređaji za određivanje veličine i ručice instrumenta imaju savitljive metalne dijelove. Višekratno savijanje tih metalnih dijelova može dovesti do zamora i loma. Da biste izbjegli lom instrumenta tijekom uporabe, prije i nakon svakog savijanja treba provjeriti ima li na struku instrumenta površinskih pukotina. Ako postoje površinske pukotine zbog zamora metala, uređaj za određivanje veličine i/ili ručica instrumenta moraju se baciti i zamijeniti. Za naručivanje zamjenskih instrumenata obratite se službi za korisnike On-XLTI.

OPREZ: Sonde listića i rotatori su fleksibilni, ali nisu namijenjeni za savijanje u trajno deformirano stanje.

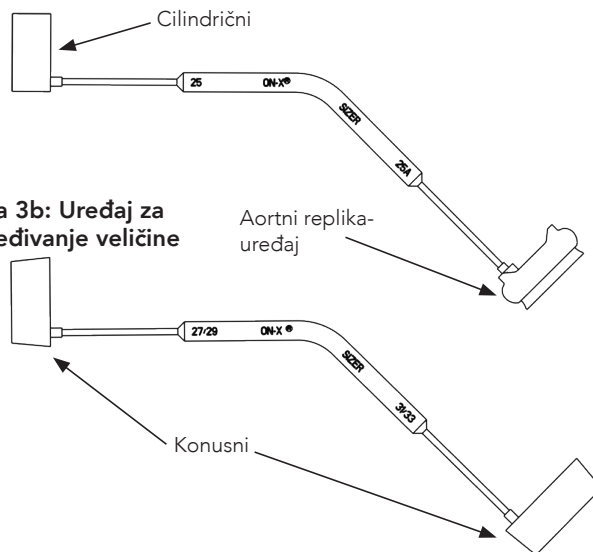
Uređaj za određivanje veličine

Uređaj za određivanje veličine upotrebljava se za mjerenje dobivenog promjera anulusa tkiva nakon pripreme anulusa za implantaciju. Uređaj za određivanje veličine na svakoj strani ima savitljiv struk. Uređaji za veličine zalistaka od 19 mm do 25 mm su cilindrični, a za veličine zalistaka 27/29 mm i 31/33 mm su konusni (Slike 3a i 3b). Da biste olakšali odabir uređaja za određivanje veličine, pogledajte Tablicu 2.

Replika-uređaji za određivanje veličine

Aortni replika-uređaji za određivanje veličine dostupni su za sve veličine aortalnih zalistaka (Slika 3a). Njima se modelira standardni profil aortalnog zaliska On-X. Upotrebljavaju se nakon određivanja veličine za standardnu, Conform-X i anatomsku konfiguraciju prstena za šivanje kako bi se osiguralo da odgovaraju aortalnom zalisku bez zaprečavanja koronarnih arterija. Oblik

Slika 3a: Uređaj za određivanje veličine i replika-uređaj za određivanje veličine



Slika 3b: Uređaj za određivanje veličine

Aortni replika-uređaj

Konusni

Tablica 2: Odabir uređaja za određivanje veličine

Veličina	Tip zaliska	Odabir uređaja za određivanje veličine		Položaj prstena za šivanje
		Tip uređaja za određivanje veličine	Upotrijebite replika-uređaj za određivanje veličine	
19	Aortni	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
21	Aortni	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
23	Aortni	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
25	Aortni	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
27/29	Aortni	Konusni	DA	Intraanularni
19*	Aortni Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
21*	Aortni Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
23*	Aortni Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
25*	Aortni Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
27/29*	Aortni Conform-X	Konusni	DA	Intraanularni
19*	Aortni anatomski	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
21*	Aortni anatomski	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
23*	Aortni anatomski	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
25*	Aortni anatomski	Cilindrični	DA	Intrasupraanularni
27/29*	Aortni anatomski	Konusni	DA	Intraanularni
23*	Mitralni	Cilindrični	NE	Supraanularni
25	Mitralni	Cilindrični	NE	Supraanularni
27/29	Mitralni	Konusni	NE	Supraanularni
31/33	Mitralni	Konusni	NE	Supraanularni
25/33	Mitralni Conform-X	Cilindrični ili konusni	NE	Supraanularni

* Nije dostupno na svim tržištima

aortnog replika-uređaja za određivanje veličine od 19 do 25 namijenjen je za modeliranje intrasupraanularnog položaja. Oblik aortnog replika-uređaja za određivanje veličine 27/29 namijenjen je za modeliranje intraanularnog položaja.

Ručica instrumenta

Ručica instrumenta (Slika 4) olakšava držanje zaliska ili rotatora tijekom operacijskog zahvata. Ručica instrumenta sastoji se od hvatišta, savitljivog struka i vrha.

Rotator

Rotator zaliska (Slika 5) upotrebljava se za promjenu usmjerenja in situ zaliska i može se upotrijebiti za verifikaciju mobilnosti listića. Rotator se sastoji od plastične glave s centralno smještenom sondom za listiće i pričvršćene ručice.

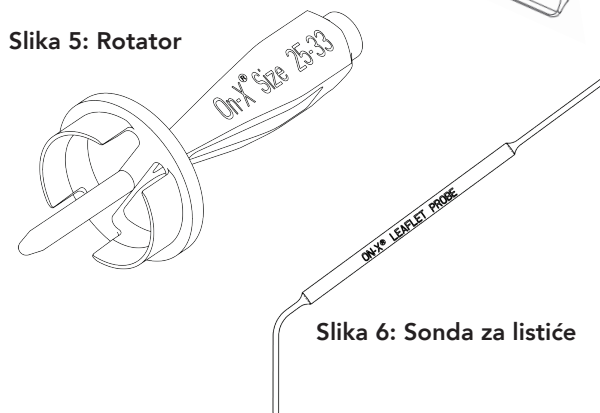
Rotator se može upotrebljavati s pričvršćenom ručicom instrumenta ili bez nje. Da biste pričvrstili rotator na ručicu instrumenta, umetnite vrh ručice instrumenta izravno u utor na kraju ručice rotatora. Rotator će uskočiti na mjesto nakon laganog potiskivanja.

Sonda za listiće

Sonda za listiće (Slika 6) fleksibilna je šipka s ukošenim krajevima. Sonda za listiće može se upotrebljavati za pažljivo pomicanje listića radi potvrđivanja da se slobodno otvaraju i zatvaraju.



Slika 4: Ručica instrumenta



Slika 5: Rotator

Slika 6: Sonda za listiće

8.5 Čišćenje i sterilizacija dodatnog pribora

Instrumenti za implantaciju protetskog srčanog zaliska On-X isporučuju se zasebno, NESTERILNI, i moraju se očistiti i sterilizirati prije uporabe. Moraju se primijeniti standardni bolnički postupci čišćenja kirurških instrumenata. Napomena: metalni instrumenti proizvedeni su od titanija. Plastični instrumenti

proizvedeni su od polifenilsulfona. Materijali upotrijebljeni u tim instrumentima mogu izdržati standardnu i brzu sterilizaciju parom.

UPOZORENJE: Ovi instrumenti NE isporučuju se sterilni. Prije svake uporabe moraju se pravilno očistiti i sterilizirati.

UPOZORENJE: NEMOJTE sterilizirati instrumente bilo kojom metodom sterilizacije osim parom. Primjenom drugih metoda sterilizacije može se prouzročiti oštećenje nekih dijelova.

UPOZORENJE: Rotator se mora izvući iz ručice nakon uporabe i prije čišćenja. Za skidanje rotatora s ručice instrumenta potrebna je sila veća od sile umetanja.

9. UPUTE ZA UPORABU

UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X u sljedećim slučajevima:

- pada, oštećenja ili bilo kakvog pogrešnog rukovanja protezom;
- ako je istekao datum valjanosti;
- ako je brtva koja služi za provjeru pravilnog rukovanja oštećena;
- ako se oznaka serijskog broja razlikuje od serijskog broja na spremniku.

9.1 Osposobljavanje liječnika

Za implantaciju protetskog srčanog zaliska On-X nije potrebno posebno osposobljavanje. Tehnike implantiranja ove proteze slične su onima koje se primjenjuju pri ugradnji bilo kojeg drugog mehaničkog protetskog srčanog zaliska.

9.2 Sterilizacija i resterilizacija

Protetski srčani zalistak On-X isporučuje se sterilan. Ako je datum isteka sterilnosti prošao ili ako se pri vađenju iz vanjske kutije spremnik zaliska ošteti ili se slomi barijera koja osigurava sterilnost, nemojte upotrebljavati zalistak. Nazovite službu za korisnike On-XLTI te organizirajte povrat zaliska i isporuku zamjenskog.

UPOZORENJE: Ako se tijekom operacijskog zahvata zalistak izvadi iz spremnika, ali se ne upotrijebi, ne smije se ponovno zapakirati ili resterilizirati. U toj situaciji zalistak se mora vratiti u On-XLTI. Prije bilo kakvog povrata nazovite službu za korisnike.

UPOZORENJE: Nemojte resterilizirati protetski srčani zalistak On-X.

9.3 Upute za rukovanje i pripremu

OPREZ: Protezom rukujte samo instrumentima On-XLTI On-X za protetske srčane zaliske. Tijekom odabira veličine zaliska treba upotrebljavati samo instrumente za određivanje veličine protetskih srčanih zalistaka On-XLTI On-X; drugi instrumenti mogli bi imati za posljedicu nepravilno određivanje veličine zaliska.

OPREZ: Izbjegavajte doticanje ugljičnih površina zaliska prstima u rukavicama ili bilo kakvim abrazivnim ili metalnim instrumentima jer biste njima mogli izazvati oštećenje površine zaliska koje nije vidljivo golim okom i koje može dovesti do ubrzane strukturne disfunkcije zaliska, „bježanja“ listića ili poslužiti kao gnijezdo za stvaranje tromba.

OPREZ: Izbjegavajte oštećivanje proteze primjenom prevelike sile na ušće ili listiće zaliska.

Kirurška sestra/tehničar

1. Provjerite datum isteka na vanjskoj kutiji.

UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X ako je rok trajanja istekao. Ako zalistak nije upotrijebljen, plastični spremnik nije oštećen, a datum isteka sterilnosti je prošao, zalistak se treba vratiti u On-XLTI.

2. Izvadite spremnik sa zaliskom i listove s uputama i podacima iz vanjske kutije. Pregledajte ima li na spremniku oštećenja.

UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X u slučaju pada, oštećenja ili bilo kakvog nepravilnog rukovanja protezom. Ako utvrdite bilo kakva oštećenja, upotrijebite drugi zalistak i dogovorite povrat putem službe za korisnike On-XLTI.

3. Popunite registracijsku implantacijsku karticu u skladu s lokalnim zakonima i što prije je vratite u On-XLTI. To omogućuje unos pacijenta u bazu podataka za praćenje, što bi moglo biti važno za buduće obavijesti u vezi sa zaliskom. Karticu za evidenciju pacijenta dajte pacijentu ili je stavite u zdravstveni karton pacijenta.

4. Otvorite vanjski spremnik

Dizajn poklopca vanjskog pakiranja s navojem:

Okrećite poklopac u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dokraja, a zatim skinite poklopac sa spremnika (Slika 7a).

Dizajn poklopca pakiranja Tyvek® na odljepljivanje:

Uхватite jezičac na poklopcu i povucite unatrag prema središtu spremnika (Slika 8a). Nastavite s odljepljivanjem dok potpuno ne skinete poklopac.

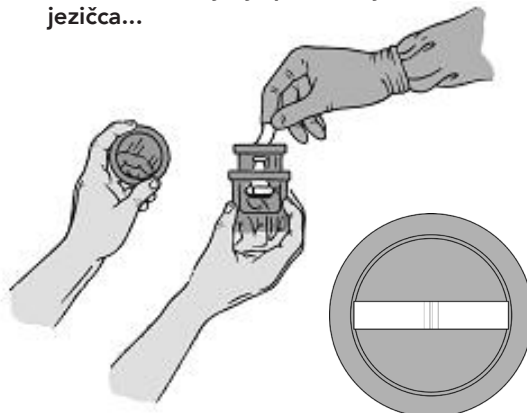
5. Kirurška medicinska sestra može izvaditi sterilni unutarnji spremnik iz vanjskog spremnika pažljivo podižući jezičac pričvršćen na gornji dio unutarnjeg spremnika (Slika 7b ili Slika 8b). Unutarnji spremnik zatim se stavlja na pliticu s instrumentima. Alternativno se unutarnji spremnik može staviti na sterilno polje pažljivim okretanjem vanjskog spremnika neznatno iznad sterilnog polja (Slika 7c ili Slika 8c), tako da se omogući da unutarnji spremnik isklizne na sterilno polje.

Dizajn poklopca s navojem

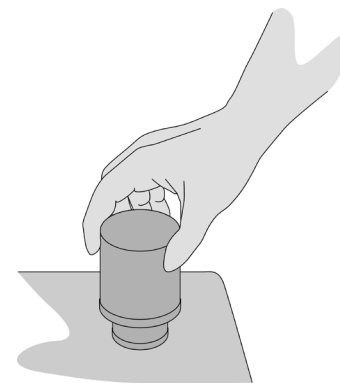
Slika 7a. Poklopac vanjskog pakiranja s navojem



Slika 7b. Uklanjanje povlačenjem jezičca...



Slika 7c. ...ili izvrtanje na sterilno polje

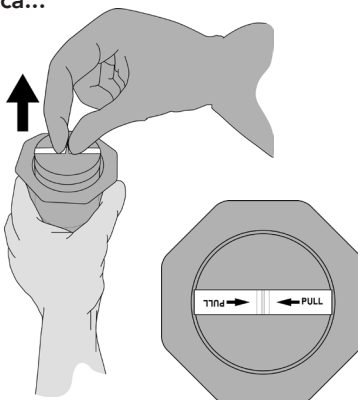


Dizajn poklopca na odljepljivanje

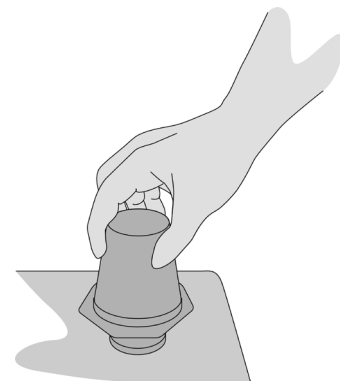
Slika 8a. Poklopac vanjskog pakiranja na odljepljivanje



Slika 8b. Uklanjanje povlačenjem jezičca...



Slika 8c. ...ili izvrtanje na sterilno polje



Kirurška sestra/kirurg:

1. Provjerite brtvu koja služi za provjeru pravilnog rukovanja na unutarnjem spremniku.

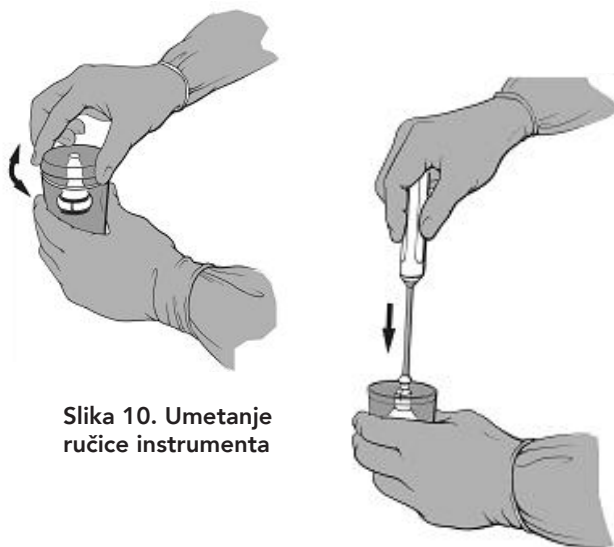
UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X ako je brtva koja služi za provjeru pravilnog rukovanja oštećena. Ako utvrdite da je brtva koja služi za provjeru pravilnog rukovanja oštećena, upotrijebite drugi zalistak i dogovorite povrat putem službe za korisnike On-XLTI.

2. Otvorite unutarnji spremnik pažljivim okretanjem poklopca kako biste slomili brtve koje služe za provjeru pravilnog rukovanja (Slika 9) i zatim podignite poklopac s postolja.
3. Pritišćite vrh ručice instrumenta u utor na držaču zaliska dok čvrsto ne uskoči na mjesto (Slika 10). Pažljivo podignite zalistak iz spremnika i gurnite ploču držača s držača.

Pažljivo uhvatite prsten za šivanje rukavicom laganim zahvatom i pažljivo okrenite ručicu instrumenta u bilo kojem smjeru. Zalistak bi se trebao lako okretati oko prstena za šivanje. Prekinite ispitivanje okretanja kada oznaka smjera bude poravnata s okretnom osi.

UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X ako se zalistak ne okreće lagano. Upotrijebite drugi zalistak i dogovorite povrat putem službe za korisnike On-XLTI.

Slika 9. Otvaranje unutarnjeg spremnika



Slika 10. Umetanje ručice instrumenta

4. Provjerite oznaku sa serijskim brojem u odnosu na oznaku na vanjskom spremniku.

UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti protetski srčani zalistak On-X ako serijski broj ne odgovara oznaci na spremniku. Upotrijebite drugi zalistak i dogovorite povrat putem službe za korisnike On-XLTI.

5. Uklonite oznaku sa serijskim brojem tako da odrežete konac kojim je pričvršćena na zalistak. Po želji oznaku možete upotrijebiti odmah nakon uklanjanja kako biste provjerili sterilnost standardnim tehnikama uzgoja stanica.

6. Zalistak je sada spreman za implantaciju. Da biste olakšali pozicioniranje tijekom implantacije, struk ručice instrumenta može se saviti tako da uhvatite krajeve ručice i struk, a zatim ga savijete. Izbjegavajte hvatanje zaliska.

UPOZORENJE: NEMOJTE upotrijebiti zalistak kao polugu prilikom savijanja ručice instrumenta. Time biste mogli oštetiti zalistak i prouzrokovati mehanički kvar.

9.4 Implantacija uređaja

UPOZORENJE: Svi dodatni instrumenti moraju se očistiti i sterilizirati prije uporabe u skladu s uputama za rukovanje instrumentom.

Određivanje veličine

Prilikom određivanja veličine anulusa upotrebljavajte isključivo uređaje za određivanje veličine protetskih srčanih zalistaka On-X. Uređaji za određivanje veličine sadržavaju cilindrične, konusne i aortne replika-krajeve. Informacije za lakši odabir uređaja za određivanje veličine potražite u Tablici 2.

Cilindrični uređaji za određivanje veličine odgovaraju veličinama zalistaka od 19 mm do 25 mm. Konusni uređaji za određivanje veličine odgovaraju veličinama zalistaka 27/29 mm i 31/33 mm. Te vrste uređaja za određivanje veličine mogu se upotrebljavati za aortne i mitralne zaliske.

Odgovarajuća veličina zaliska utvrđuje se postizanjem udobnog, ne prejakog prijanjanja uređaja za određivanje veličine u anulusu. Kada se postigne odgovarajuće prijanjanje, odgovarajuću veličinu zaliska označava identifikacija na uređaju za određivanje veličine. Protetski mitralni srčani zalisci Conform-X On-X mogu se upotrijebiti kada je odgovarajuće prijanjanje jednako ili između veličina 25 i 33.

Aortni replika-uređaji za određivanje veličine dostupni su za sve veličine aortnih zalistaka. Kod aortnih zalistaka od 19 mm do 25 mm aortni replika-uređaji za određivanje veličine upotrebljavaju se za verifikaciju da se aortni zalistak može pravilno postaviti u anulus te da koronarne arterije nisu zapriječene. Aortni zalisci od 19 mm do 25 mm sa standardnim, Conform-X i anatomskim konfiguracijama prstena za šivanje proizvedeni su da prilikom implantacije prijanjaju u anulus tako da izložen ugljični dio ostane u anulusu, a prsten za šivanje bude intrasupraanularno (Slika 11).

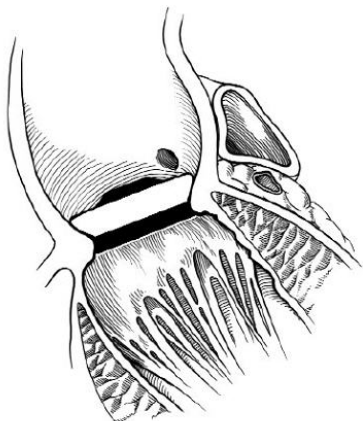
UPOZORENJE: NEMOJTE određivati veličinu prstena za šivanje aortnog zaliska od 19 mm do 25 mm tako da sjeda u anulus.

Aortni zalisci veličine 27/29 mm standardnih, Conform-X i anatomskih konfiguracija prstena za šivanje namijenjeni su postavljanju u intraanularni položaj i imaju replika-uređaj za određivanje veličine koji imitira to postavljanje.

Svi mitralni zalisci, uključujući mitralni protetski srčani zalistak On-X Conform-X, namijenjeni su postavljanju u supraanularni položaj (Slika 12).

OPREZ: Izbjegavajte uporabu prevelike veličine zaliska jer bi to moglo dovesti do ometanja funkcije zaliska.

Slika 11. Aortnim replika-uređajima za određivanje veličine verificira se aortni zalistak



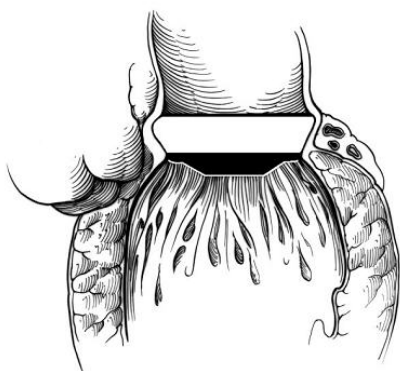
9.5 Tehnike šivanja

Tehnike šivanja ovise o preferencama kirurga i stanju pacijenta. Aortni zalistak namijenjen je za postavljanje tako da se anulus tkiva oslanja na proširenje ušća. Opći konsenzus među kirurzima jest da pojedinačni madranci šavovi bez izvrtanja, s „pledgetima“ ili bez njih, osiguravaju najbolje prianjanje anulusa zaliska na vanjsku površinu cijevi ušća.

Mitralni zalisci općenito se implantiraju šivanjem s „pledgetima“ ili bez njih, tehnikom madravnog šava s izvrtanjem, iako se uspješno upotrebljavaju i tehnike bez izvrtanja i kontinuiranog šava.

OPREZ: Prilikom pozicioniranja zaliska pripazite da materijal za šivanje ili anatomske strukture ne ometaju kretanje listića. Sposobnost okretanja zaliska može biti od pomoći u sprječavanju abnormalne rezidualne patologije koja bi mogla ometati kretanje listića.

Slika 12. Supraanularno pozicioniranje zaliska

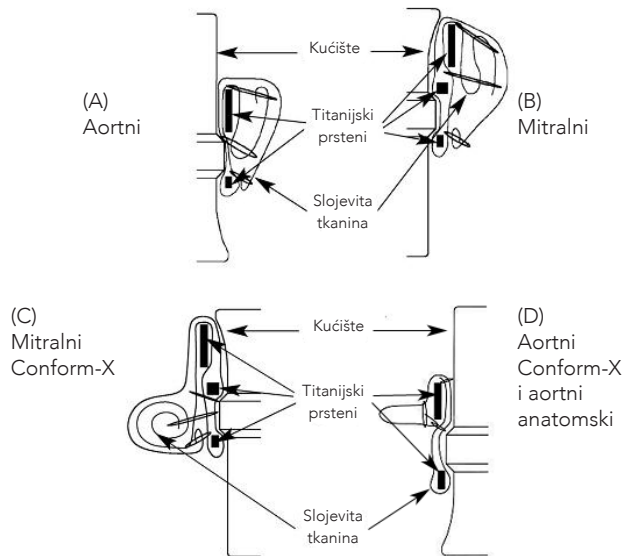


Šavovi trebaju proći kroz središnju točku prstena za šivanje. To omogućuje da prsten za šivanje ostane fleksibilan i da prianja na anulus. Također sprečava da igla za šivanje dotakne prstenove od titana koji se nalaze unutar prstena za šivanje (Slika 13). Oznake smjera na

prstenu za šivanje mogu se koristiti kao pomoć pri postavljanju šavova.

OPREZ: Kod anatomskeg prstena za šivanje šavovi na trima komisurama zaliska moraju odgovarati trima oznakama smjera na prstenu za šivanje.

Slika 13. Poprečni presjeci prstena za šivanje

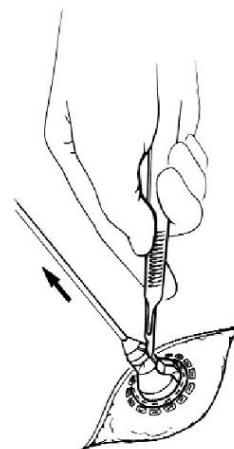


Nakon što su svi šavovi postavljeni, zalistak se potiskuje u anulus i šavovi se vezuju. Kod aortnih zalistaka preporučuje se da se prva 3 čvora povežu na jednakoj udaljenosti i na sredini između komisura kako bi se zalistak stabilizirao u anulusu. Držać se uklanja sa zaliska tako da se zadržni konac pažljivo odreže kao što je prikazano na Slici 14, a zatim se držać zaliska pažljivo podigne ručicom iz zaliska.

UPOZORENJE: NEMOJTE pokušavati ponovno potisnuti držać zaliska nakon što ste ga uklonili. Aortni i mitralni zalisci koriste jednosmjerne držače zaliska specifične za svaku vrstu zaliska. (Slika 2.)

OPREZ: Vezice konca moraju se odrezati kratko kako bi se izbjeglo bilo kakvo potencijalno ometanje kretanja listića.

Slika 14. Uklanjanje držača zaliska



9.6 Procjena kretanja listića i rotiranja zaliska

Ispitivanje kretanja listića

Nakon što je zalistak postavljen, mora se ispitati slobodno kretanje listića. Da biste ispitati pokretljivost listića, upotrijebite sondu rotatora ili sondu za listiće za pažljivo pomicanje listića radi potvrđivanja da se slobodno otvaraju i zatvaraju.

UPOZORENJE: Pokretljivost listića ispitujte samo sondom za listiće On-XLTi On-X ili sondom za listiće na kraju rotatora.

Okretanje

Ako se listiće ne pokreću slobodno, pažljivo okrenite zalistak u bilo kojem smjeru dok ne dođe u položaj u kojem nema otpora kretanju listića.

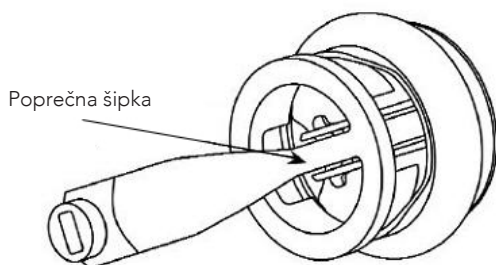
OPREZ: Nemojte pokušavati okretati zalistak ako osjetite bilo kakav značajan otpor okretanju. Moment potreban za okretanje zaliska in situ treba biti otprilike jednak onome koji je potreban prilikom ispitivanja okretanja prije implantacije. Ako je za okretanje potreban primjetno veći moment, prekinite pokušaj okretanja. Ako je okretanje potrebno, a ne možete ga provesti, uklonite zalistak.

Rotator se može upotrebljavati s pričvršćenom ručicom instrumenta ili bez nje. Prema potrebi pričvrstite ručicu instrumenta na rotator umetanjem vrha ručice instrumenta u utor na kraju ručice rotatora dok čvrsto ne uskoči na mjesto.

UPOZORENJE: Za okretanje zaliska in situ upotrebljavajte samo rotator On-XLTi On-X. Upotrijebite isključivo rotator odgovarajuće veličine. Uporabom rotatora pogrešne veličine mogli biste oštetiti zalistak.

Dok je sonda za listiće rotatora između listića, a poprečna šipka poravnata s okretnom osi listića zaliska, pažljivo potiskujte rotator u zalistak dok lako ne uskoči na mjesto (Slika 15).

Slika 15. Umetanje rotatora zaliska



OPREZ: Pri umetanju rotatora ne biste trebali osjetiti otpor. Ako osjetite otpor, zaustavite, uklonite i ponovno poravnajte rotator prije ponovnog pokušaja umetanja.

Nakon okretanja ponovno ispitajte kretanje listića. Ako ne možete postići slobodno kretanje listića, uklonite zalistak.

9.7 Usmjerenje zaliska

Aortni:

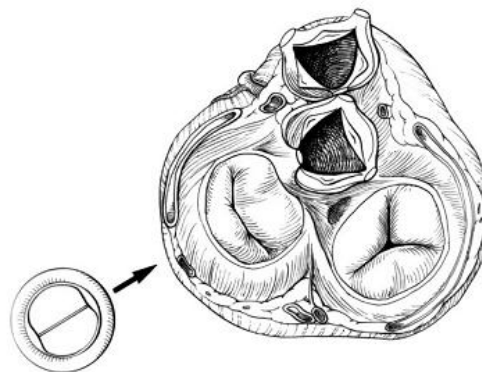
Na temelju kliničkih istraživanja ne postoji preferirano usmjerenje za aortne protetske zaliske On-X sa standardnim, Conform-X ili anatomskim konfiguracijama prstena za šivanje.

OPREZ: Nakon što je zalistak implantiran, vizualno potvrdite da u koronarnom ušću nema potencijalnih smetnji.

Mitralni:

U literaturi se sugerira da okretna osovina mitralnog zaliska bude postavljena antianatomijski. Pogledajte sliku 16.

Slika 16. Okretna os mitralnog zaliska postavljena antianatomijski



Mitralni standardni i Conform-X

10. POSTOPERATIVNE INFORMACIJE

10.1 Kompatibilnost magnetske rezonancije (MRI)

*Napomena: Sljedeće informacije o MRI odnose se na sve veličine protetskih srčanih zalistaka i konfiguracije manžeta za šivanje.

Uvjetno sigurno u MR okruženju:



Utvrđeno je da je protetski srčani zalistak On-X, mitralni protetski srčani zalistak Conform-X, veličine 25–33*uvjetno siguran za korištenje u MR okruženju prema terminologiji koju navodi Američko udruženje za ispitivanje i materijale (ASTM), Međunarodna oznaka: F2503-08. Standardna praksa označavanja medicinskih uređaja i drugih proizvoda u vezi sa sigurnošću u okruženju za snimanje magnetskom rezonancijom. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

U pretkliničkim istraživanjima pokazano je da je mitralni protetski srčani zalistak On-X Conform-X veličine 25–33 uvjetno siguran za uporabu u okruženjima za snimanje magnetskom rezonancijom. Pacijenti s navedenim uređajem mogu se sigurno snimati odmah nakon ugradnje pod sljedećim uvjetima:

Statičko magnetsko polje:

- statičko magnetsko polje od 3 tesla ili manje
- maksimalno prostorno gradijentno magnetsko polje od 720 gaussa/cm ili manje

Zagrijavanje u vezi sa snimanjem magnetskom rezonancijom:

Tijekom pretkliničkih ispitivanja mitralni protetski srčani zalistak On-X, Conform-X, veličine 25–33, stvarao je sljedeći porast temperature tijekom snimanja magnetskom rezonancijom u trajanju od 15 minuta (odnosno po sekvenci impulsa) u sustavu za snimanje magnetskom rezonancijom od 3 tesla (3 tesla/128 MHz, Excite, HDx, sa softverom 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Najveća promjena temperature +1,6 °C

Stoga je prilikom pokusa u vezi sa zagrijavanjem mitralnog protetskog srčanog zaliska On-X, Conform-X, veličine 25–33, tijekom snimanja magnetskom rezonancijom pri 3 Tesla pomoću RF zavojnice za odašiljanje/prijem za snimanje cijelog tijela na MR sustavu dobivena specifična brzina apsorpcije (SAR) od 2,9 W/kg (odnosno kalorimetrijski mjerena uprosječna vrijednost za cijelo tijelo od 2,7 W/kg) te je utvrđeno da je najveća količina zagrijavanja do koje je došlo u vezi sa specifičnim navedenim uvjetima bila jednaka ili manja od +1,6 °C.

Podaci o artefaktima:

Kvaliteta snimanja magnetskom rezonancijom može biti ugrožena ako je promatrano područje na istom mjestu ili relativno blizu položaja mitralnog protetskog srčanog zaliska On-X Conform-X, veličine 25–33. Stoga može biti potrebna optimizacija parametara snimanja magnetskom rezonancijom radi kompenzacije prisutnosti ovog uređaja.

Sekvenca impulsa	Veličina signalne praznine (mm ²)	Usmjerenje ravnine
T1-SE	1.090	Paralelno
T1-SE	686	Okomito
GRE	1.478	Paralelno
GRE	1.014	Okomito

10.2 Vraćeni proizvodi

Za povrat bilo kojeg proizvoda potrebno je prethodno odobrenje službe za korisnike tvrtke On-XLTI. Sva pitanja u vezi sa zaliskom ili odobrenjem za povrat možete uputiti službi za korisnike.

Licencirano pod brojevima patenta u SAD-u 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; Odobrenje za serijski broj 09/010,449; Odobrenje za serijski broj 09/224,816 te druge dozvole i patenti koji su u tijeku.

11. INFORMACIJE ZA PACIJENTE

11.1 Registracija pacijenata

U svakom pakiranju zaliska nalazi se kartica za evidenciju pacijenta i implantacijska registracijska kartica. Tvrtka On-XLTI zahtijeva da implantacijska registracijska kartica bude popunjena odmah te da se kopija za slanje vrati službi za korisnike tvrtke On-XLTI. Kod višestrukog implantiranja zalistaka popunite karticu za svaki zalistak. Tvrtka On-XLTI te će podatke upotrijebiti u svrhu obavještanja te kao pomoć pri ponovnom nabavljanju zalih u bolnici. Svi podaci pacijenata ostat će strogo povjerljivi, a otkrivanje podataka kojima bi se mogao identificirati pacijent može se odbiti ako je to zakonom dopušteno.

11.2 Kartica za evidenciju pacijenta

Kartica za evidenciju pacijenta isporučuje se s protezom. Pacijenti se trebaju potaknuti da popune karticu i da je uvijek nose sa sobom.

11.3 Knjižica s informacijama za pacijenta

Tvrtka On-XLTI stavila je na raspolaganje knjižicu s informacijama za pacijente koju liječnik može dati pacijentu prije otpuštanja. Primjerci te knjižice dostupne su na zahtjev kod prodajnog zastupnika tvrtke On-XLTI.

12. ODRICANJE OD ODGOVORNOSTI ZA JAMSTVA

Zbog ranije navedenih komplikacija do kojih može doći pri svakoj uporabi protetskog srčanog zaliska i mogućnosti također navedenih oštećenja prije, tijekom ili nakon implantacije, tvrtka On-XLTI jamči samo da će proizvod biti usklađen sa standardnim specifikacijama tvrtke On-XLTI. Tvrtka On-XLTI ne daje nikakva druga jamstva u vezi s funkcioniranjem proizvoda u radu, a ne preuzima ni bilo kakve rizike u vezi s rezultatima uporabe ovog proizvoda. Cjelokupni rizik u vezi s uporabom proizvoda snosi kupac. Tvrtka On-XLTI odriče se svih drugih jamstava u vezi s proizvodom, izričitih ili podrazumijevanih, uključujući, bez ograničenja, ona koja se odnose na prikladnost proizvoda za prodaju ili njegovu prikladnost za određenu namjenu. Tvrtka On-XLTI ne preuzima odgovornost za bilo kakav izravan, poseban, posljedičan ili slučajan gubitak, štetu ili trošak u vezi s uporabom proizvoda. Nijedna osoba nema nikakva ovlaštenja da mijenja te uvjete ili obveže On-XLTI na bilo kakvu dodatnu odgovornost ili jamstvo u vezi s uporabom proizvoda.

DODATAK A

Kliničke informacije prema zahtjevima Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, SAD)

1. NEŽELJENI DOGAĐAJI

U europskom predtržišnom istraživanju implantirano je 184 aortnih protetskih srčanih zalistaka On-X na 184 pacijenta u 11 centara. Srednje praćenje trajalo je 2,2 godine (u rasponu od 0 do 4,0 godine) odnosno ukupno 411,8 pacijent-godina. U mitralnom položaju ugrađeno je 229 zalistaka na 229 pacijenata u 16 centara. Srednje praćenje mitralnog položaja trajalo je 1,8 godina (u rasponu od 0 do 4,5 godina) odnosno ukupno 417,9 pacijent-godina.

Kod aortnih pacijenata tijekom istraživanja došlo je do 7 smrti, od koji su 2 karakterizirane kao povezane sa zaliskom. Uzroci smrti povezanih s aortnim zaliskom bili su tromboembolija (1 pacijent) i iznenadna, neobjašnjena smrt (1 pacijent). Kod mitralnih pacijenata tijekom istraživanja došlo je do 18 smrti, od koji su 3 karakterizirane kao povezane sa zaliskom. Uzroci smrti povezanih s mitralnim zaliskom bili su rano nekontrolirano krvarenje (1 pacijent) i iznenadna, neobjašnjena smrt (2 pacijenta).

1.1 Uočeni neželjeni događaji

U kliničkom istraživanju prijavljene su neželjeni događaji kao što je prikazano u Tablicama 3 i 4

2. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

2.1 Predtržišna istraživanja

Predtržišna istraživanja protetskog srčanog zaliska On-X bila su namijenjena ispitivanju sigurnosti i učinkovitosti zaliska pri zamjeni aortnog i mitralnog zaliska. Pacijenti kojima je bila potrebna izolirana zamjena aortnog srčanog zaliska upisani su od 1996. do 2000. godine u 11 centara u međunarodno, prospektivno, nerandomizirano istraživanje u više centara s retrospektivnim kontrolama. Pacijenti koji su zahtijevali izoliranu zamjenu mitralnog srčanog zaliska upisani su od 1996. do 2001. godine u 16 centara u međunarodno, prospektivno, nerandomizirano istraživanje u više centara s retrospektivnim kontrolama.

Aortna skupina obuhvaćala je 184 pacijenta (121 muškaraca, 63 žene) od 20 do 80 godina (srednja vrijednost 60,2 godine). Kumulativna kontrola iznosila je 411,8 pacijent-godina sa srednjom vrijednošću od 2,2 godine (SD = 0,8 godina, raspon = od 0 do 4,0 godina). Mitralna skupina obuhvaćala je 229 pacijenata (86 muškaraca, 143 žene) od 21 do 78 godina (srednja vrijednost 59,2 godine). Kumulativna kontrola iznosila je 417,9 pacijent-godina sa srednjom vrijednošću od 1,8 godina (SD = 1,3 godine, raspon = od 0 do 4,5 godina). U Tablicama 5 i 6 predstavljeni su preoperativni i operativni

demografski podaci o pacijentima. Na grafikonu 1 prikazan je broj implantiranih pacijenata u usporedbi s trajanjem kontrole. U Tablici 7 prezentirane su informacije o implantatima prema veličini zaliska, uključujući broj pacijenata kojima je implantiran uređaj i broj pacijent-godina.

Sigurnosni ciljevi istraživanja zabilježeni u istraživanjima bile su komplikacije; za potvrđivanje postojanja ili nepostojanja određenih komplikacija primijenjene su analize krvi. Sigurnosni rezultati navedeni su u Tablicama 3 i 4. Ciljevi istraživanja u pogledu učinkovitosti bili su klasifikacija i ehokardiografske procjene prema New York Heart Association (NYHA). NYHA i podaci iz krvnih pretraga dobiveni su predoperativno, intraoperativno i postoperativno na 3 do 6 mjeseci, na godinu dana i nakon toga jednom godišnje. Hemodinamički podaci dobiveni su pri otpuštanju i nakon godinu dana. U Tablicama 8 i 9 prikazani su ti rezultati u pogledu učinkovitosti.

2.2 Posttržišno istraživanje niže ciljne antikoagulacije

Prospektivno randomizirano antikoagulacijsko kliničko istraživanje On-X (PROACT) bilo je namijenjeno procjeni sigurnosti i učinkovitosti liječenja pacijenata s implantiranim protetskim srčanim zaliskom On-X manje agresivnom antikoagulacijskom terapijom od one koju trenutačno preporučuju smjernice American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ili American College of Chest Physicians (ACCP) za pacijente koji dobivaju mehanički protetski zalistak s dva listića. Prva upisana i analizirana skupina upotrijebljena je za usporedbu standardne antikoagulacijske terapije s ciljem međunarodnog normaliziranog omjera (INR) od 1,5 do 2,0 kod visokorizičnih pacijenata kojima je potrebna zamjena aortnog zaliska (AVR).

Struktura istraživanja i odabir pacijenata

Visokorizični AVR segment istraživanja PROACT bilo je prospektivno, randomizirano, otvoreno, kontrolirano istraživanje kojim su se uspoređivali rezultati nakon AVR-a zaliskom On-X. Istraživanje je provedeno u 36 centara u Sjevernoj Americi, od kojih je 35 bilo u SAD-u, a 1 u Kanadi. U toj AVR skupini bilo je ukupno 425 pacijenata s visokim rizikom od tromboze zaliska i tromboembolije. Upisivanje je započelo u lipnju 2006. godine i za visokorizičnu AVR skupinu zatvoreno je u listopadu 2009. Za ovo izvješće dostupni su podaci o praćenju do 1. rujna 2014. godine. Primarni ciljevi ispitivanja bile su stope tromboze zaliska, tromboembolije, krvarenja, ponovne operacije, eksplantiranja zaliska te mortalitet zbog svih uzroka i mortalitet povezan sa zaliskom prema definicijama smjernica Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) za istraživanja zalistaka. Neinferiornost između 2 skupine trebala je biti procijenjena pomoću kompozitnih rezultata za stope tromboze zaliska, tromboembolije i krvarenja te margine neinferiornosti od 1,5% (apsolutna). Procjena

veličine uzorka utvrđena je jednostranim proporcionalnim ispitivanjem s pogreškom tipa I od 0,05 i potencijalom od 80% za testiranje hipoteze o neinferiornosti.

Kriteriji uključivanja pacijenata

Kriteriji uključivanja pacijenata bili su sljedeći:

1. Pacijenti s kliničkom indikacijom izoliranog AVR-a
2. Pacijenti sa sljedećim stanjima, koja ih uvrštavaju u „visokorizičnu“ skupinu: kronična atrijska fibrilacija, istisna frakcija levog ventrikula < 30%, povećan lijevi atrij promjera > 50 mm, spontani ehokardiografski kontrasti u lijevom atriju, vaskularne patološke značajke, neurološki događaji, hiperkoagulabilnost (definirana u nastavku), lijeva ili desna ventrikularna aneurizma, nepostojanje reakcije trombocita na aspirin ili klopidogrel te žene koje su dobivale zamjensku estrogensku terapiju.
3. Dopušteni su i istodobni operativni zahvati na srcu, uključujući ugradnju prenosnice na koronarnoj arteriji, reparaciju mitralnog ili trikuspidalnog zaliska, zamjenu uzlazne aorte i „maze“ postupak
4. Odrasli pacijenti (najmanje 18 godina)

Kriteriji isključivanja pacijenata

Ključni kriteriji isključivanja pacijenata bili su sljedeći:

1. Desna zamjena zaliska
2. Dvostruka (aortna i mitralna) zamjena zaliska
3. Pacijenti s aktivnim endokarditisom u vrijeme implantacije
4. Raniji potvrđeni ili suspektni tromboembolijski događaj ili tromboflebitis koji se dogodio ili je riješen tijekom godine prije upisa
5. Pacijenti u hitnom stanju

Hiperkoagulabilnost u AVR pacijenata definirana je sljedećim krvnim pretragama koje su provedene preoperativno i prije primjene varfarinske terapije: aktivirana rezistencija na protein C (faktor V Leiden mutacije), protrombinska mutacija, aktivnost antitrombina III, aktivnost proteina C, aktivnost proteina S, aktivnost faktora VIII i kolesterol niske gustoće lipoproteina. Rezistencija na aspirin ili klopidogrel u AVR pacijenata definirana je na temelju kliničkih laboratorijskih ispitivanja: 11-dehidro-tromboksan B2 u urinu (kasnije promijenjeno u tromboksan A2 u krvi) za aspirin i inhibiciju P2Y12 za klopidogrel.

Randomizacija za ispitnu i kontrolnu skupinu

Svi pacijenti dobivali su rutinski varfarin s ciljnim INR-om od 2,0 do 3,0, plus aspirin 81 mg dnevno tijekom 3 prva postoperativna mjeseca. 90 dana nakon zahvata provedena je randomizacija pomoću standardnog algoritma za randomizaciju Mersenne Twister internetskim randomizacijskim modulom.

Ispitna skupina: Tijekom prva 3 postoperativna mjeseca primijenjen je varfarin s cilnom INR vrijednošću od 2,0 do 3,0 s aspirinom od 81 mg/dan. Nakon 3 mjeseca doza varfarina smanjena je na ciljnu INR vrijednost od 1,5 do 2,0, s aspirinom od 81 mg/dan.

Kontrolna skupina: Postoperativno je primijenjen varfarin s cilnom INR vrijednošću od 2,0 do 3,0 s aspirinom od 81 mg/dan tijekom cijelog trajanja istraživanja.

Bilo koji pacijent u ispitnoj skupini koji je doživio tromboembolijski događaj prebačen je na standardnu antikoagulacijsku terapiju (INR, 2,0 – 3,0 plus aspirin 81 mg/dan), iako su takvi pacijenti ostali u ispitnoj skupini prema „planiranom liječenju“.

Primarni ciljevi

Primarni ciljevi uključivali su jaka krvarenja, lakša krvarenja, prijelazni ishemijski atak (TIA), ishemijski udar, perifernu tromboemboliju, trombozu zaliska, kombinaciju tih događaja, ponovni zahvat, eksplantaciju te mortalitet zbog svih uzroka i mortalitet zbog zaliska.

Sekundarni ciljevi

Sekundarni su ciljevi uključivali endokarditis, hemolizu, hemolitičku anemiju, paravalvularno propuštanje, strukturnu i nestrukturnu disfunkciju, postoperativnu funkcijsku klasu prema New York Heart Association te ehokardiografsku hemodinamiku (vršni gradijent, srednji gradijent, efektivna površina ušća i valvularna regurgitacija).

Plan praćenja

Pacijenti su praćeni putem osobnih posjeta lokacijama istraživanja na 3 mjeseca, 6 mjeseci i 1 godinu nakon zahvata te zatim jednom godišnje 2 do 5, pa čak i do 8 postoperativnih godina kako bi se prikupilo potrebnih 800 kontrolnih pacijent-godina koje zahtijeva FDA. Tijekom tih posjeta provedena je elektrokardiografija ili ehokardiografija prema protokolu i kliničkim indikacijama. Svi pacijenti koji su bili na varfarinskoj terapiji praćeni su pomoću tjednih kućnih INR ispitivanja centralnim telefonom ili putem internetske baze podataka. Razdoblje praćenja trajalo je do 1. rujna 2014. godine i provedeno je na 98% pacijenata.

Upravljanje INR vrijednostima

Prilikom randomizacije svi pacijenti dobili su kućni INR monitor. INR kontrola održavana je pomoću tjednog kućnog testiranja, a doze varfarina prilagođavane su na kliničkim lokacijama kako bi se smanjila INR varijabilnost te povećalo vrijeme u INR ciljnom rasponu. Sukladnost s kućnim praćenjem utvrđena je mjesečnom frekvencijom provedenih pretraga.

Statistička analiza

Za numerička mjerenja zabilježeni su deskriptivni statistički podaci, uključujući srednju i standardnu devijaciju. Rani neželjeni događaji bili su oni koji

su se dogodili prije randomizacije i izračunati su u postocima. Kasnije (postrandomizacijske) linearizirane stope neželjenih događaja u %/pacijent-godina (pac-god) izračunate su na temelju sigurnosne populacije, uključujući sve pacijente koji su dobili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Kaplan-Meierove krivulje životnog ciklusa izračunate su za podatke o vremenu do događaja, od točke randomizacije do prvog događaja analize su provedene korištenjem statističkog softvera Statistical Analysis Systems (Statistički sustavi za analizu), verzija 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

REZULTATI

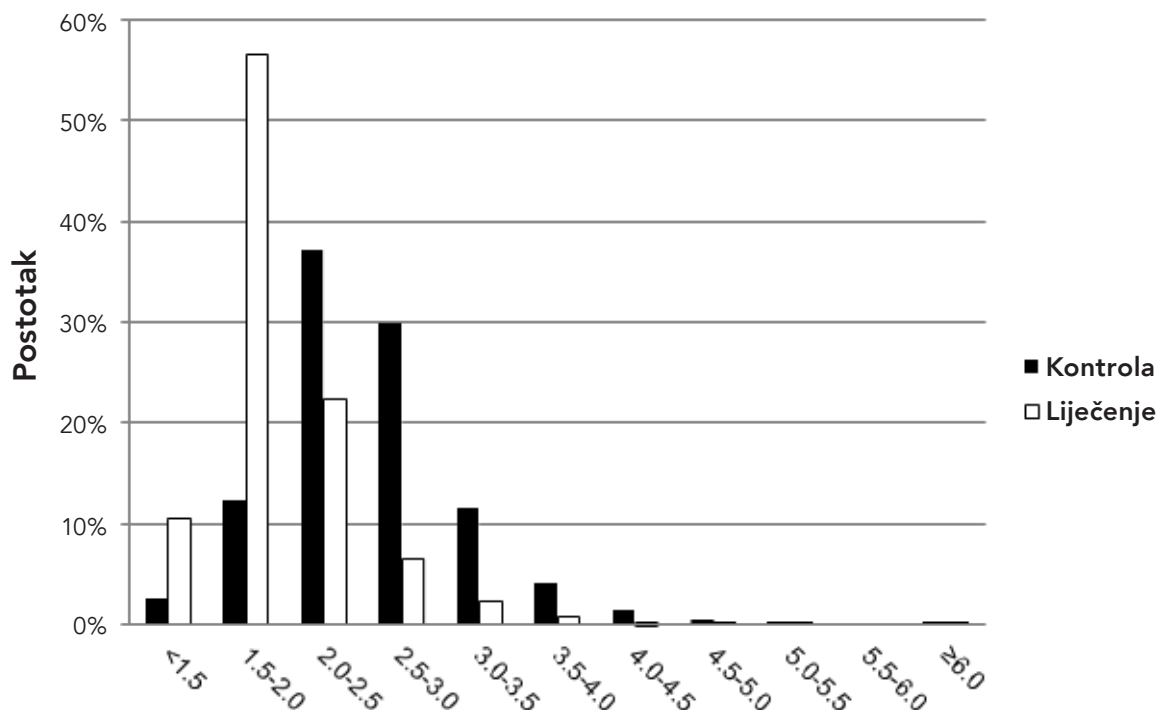
Od lipnja 2006. do listopada 2009. godine u visokorizičnu AVR skupinu istraživanja PROACT upisano je 425 pacijenata. Od tih 425 pacijenata 185 je randomizirano nakon 3 postoperativna mjeseca u ispitnu skupinu, a 190 u kontrolnu skupinu. Razdoblje praćenja u prosjeku je trajalo 3,82 godine do 1. rujna 2014. godine (878,6 pacijent-godina za kontrolnu skupinu i 766,2 pacijent-godina za ispitnu skupinu). Preostalih 50 pacijenata uklonjeno je iz istraživanja prije randomizacije zbog sljedećih razloga: smrt ($n = 8$), isključivanje neželjenih događaja prema protokolu ($n = 10$), obavljen je neki drugi zahvat ili nije obavljen zahvat ($n = 14$), povlačenje pacijenta ili liječnika ($n = 11$), isključivanje prema kriterijima protokola ($n = 3$), eksplantacija ($n = 1$) i gubitak kontrolnog praćenja ($n = 3$). Srednja dob prilikom operacijskog zahvata iznosila je $55,8 \pm 12,0$ godina (raspon 22 – 85) u kontrolnoj skupini i $54,1 \pm 13,0$ godina (raspon 20 – 83) u ispitnoj skupini ($p = 0,187$). U kontrolnoj i ispitnoj skupini 81% i 80% pacijenata bili su muškarci ($p = 0,898$).

Usporedbe između dviju skupina u pogledu patoloških značajki nativnog zaliska, lezije zaliska, preoperativne funkcijske klasifikacije prema New York Heart Association, kliničkim faktorima rizika i abnormalnih rezultata laboratorijskih pretraga navedene su u Tablici 10. Nisu utvrđene nikakve statistički značajne razlike.

Pacijenti su smatrani minimalno sukladnima ako je njihova frekvencija ispitivanja bila najmanje dva puta mjesečno, otprilike dva puta češće od konvencionalnog INR praćenja u kliničkim ambulancama. Pacijenti su se smatrali potpuno sukladnima kada je njihova frekvencija testiranja iznosila 2 – 3 puta mjesečno. Idealno kućno praćenje rezultiralo bi prosječnim intervalom između testiranja od 7 dana. U ovom istraživanju prosječni interval između testiranja u obje skupine iznosio je 9 dana. Više od 80% pacijenata bilo je minimalno sukladno s postupcima kućnog praćenja, > 20% bilo je idealno sukladno, a 96% svih pacijenata pokušalo je provesti kućno testiranje najmanje jedanput. U konačnici je 4% pacijenata u potpunosti odbilo kućno INR praćenje i praćeno je od strane svojih lokalnih liječnika prilikom posjeta klinici. Srednja INR vrijednost bila je $1,89 \pm 0,49$ (medijan 1,80) u ispitnoj skupini pacijenata (cilj 1,5 – 2,0) i $2,50 \pm 0,63$ (medijan 2,40) u kontrolnoj skupini (cilj 2,0 – 3,0).

Na slici 17 prikazana je distribucija INR mjerenja po skupinama, s prikazom donjih INR razina održavanih u ispitnoj skupini. Postotak INR mjerenja u ciljnom rasponu bio je 64,1% za ispitnu skupinu i 70,4% za kontrolnu skupinu. Postotak u rasponu ispitne skupine bio je sličan onome u kontrolnoj skupini usprkos užem ciljnom rasponu. Srednja INR vrijednost i INR medijan bili su u

Slika 17. INR distribucija



ciljnom rasponu za obje skupine. Postotak očitavanja > 3,0 ili < 1,5 iznosio je 17,3% u kontrolnoj skupini i 13,5% u ispitnoj skupini.

U tablici 11. prikazani su rezultati događaja primarnih ciljeva istraživanja. Linearizirane stope kasnijih događaja pokazale su da su u ispitnoj skupini stope događaja bile niže u kategoriji jakog i lakšeg krvarenja.

Stope trombotičkih događaja između dviju skupina činile su se sličnima. Razlika između događaja krvarenja između dviju skupina bila je značajno u korist ispitne skupine. Stope mortaliteta u dvjema skupinama također su bile slične; stope drugih sekundarnih događaja povezanih sa zaliskom koje nisu prikazane u Tablici 11 bile su sve < 1 %/pac-god i također su bile slične u dvjema skupinama.

Prije randomizacije 4 pacijenta umrla su u prvih 30 dana, a još 4 umrla su između 30 i 90 dana. Uzrok četiriju ranih smrti bio je kardiogeni šok, zatajenje više organa, biventrikularno zatajenje i ateroembolija koja dovodi do zatajenja bubrega; sve se dogodilo u roku od 2 dana od zahvata. Uzrok četiriju smrti na 30 do 90 postoperativnih dana bili su iznenadna smrt nepoznatog uzroka, protetski endokarditis, cerebralno krvarenje i aritmija.

Nakon randomizacije pojavnost iznenadne smrti bila je slična u objema skupinama (3 u svakoj skupini). U kontrolnoj skupini bile su tri kardijalne smrti, a nijedna u ispitnoj skupini. Smrti povezane sa zaliskom uključivale su dva događaja cerebralnog krvarenja i jedan događaj gastrointestinalnog krvarenja u kontrolnoj skupini te jedan ishemijski udar i jedan događaj cerebralnog krvarenja u ispitnoj skupini. Neovisnom prosudbom utvrđeno je da ostale kasne smrti nisu bile povezane sa zaliskom, a bilo ih je 7 u svakoj skupini.

Kvalitativna procjena ponavljanja zahvata i eksplantacija otkrila je da su vrste i uzroci ponavljanja zahvata i eksplantacija bili slični u dvjema skupinama. Prije randomizacije najčešći kirurški zahvat bilo je ponovno ispitivanje zbog perioperativnog krvarenja, što se dogodilo 22 puta (5,2% od 425 pacijenata ili oko jedne polovice svih događaja perioperativnog krvarenja). Novo uvođenje stimulatora srca u roku od 14 dana bio je drugi najčešći zahvat i do njega je došlo u 19 pacijenata (4,5% od 425 pacijenata). Drugi rani zahvati obavljani su zbog gastrointestinalnog krvarenja, protetskog endokarditisa, ponovnog sternalnog povezivanja i okultne trudnoće; svaki se dogodio po jedanput. Nakon randomizacije, ponavljanja zahvata u vezi sa zaliskom bila su povezana s protetskim endokarditisom, paravalvularnim propuštanjem, trombozom, perifernom trombektomijom, krvarenjem i transplantacijom srca. Sveukupna stopa postrandomizacijskih ponovljenih zahvata bila je 0,46%/pac-god u kontrolnoj skupini i 0,91%/pac-god u ispitnoj skupini, a stopa eksplantacija iznosila je 0,34% u kontrolnoj skupini i 0,91% u ispitnoj skupini. Vrste i broj ponovljenih zahvata i eksplantacija slične su između dviju skupina.

TIA je definiran kao neurološki deficit u trajanju od ≤ 3 dana. Sedam (7) TIA dogodilo se u kontrolnoj skupini u prosječnom trajanju od 1,6 dana, a 11 u ispitnoj skupini, u prosječnom trajanju od jednog dana. Svi su bili kratkotrajna sljepoća, utrnulost, slabost ili trnci u pacijenata na čijim se CT ili MR snimkama nisu pokazale abnormalnosti u cirkulaciji ili novi cerebralni infarkti. U kontrolnoj skupini bilo je sedam (7) ishemijskih udara, a u ispitnoj skupini šest (6). Od toga su po tri u kontrolnoj i ispitnoj skupini riješena u roku od tri dana, ali su rezultati CT i MR snimanja bili pozitivni. Četiri (4) kontrolna pacijenta i dva (2) ispitna pacijenta doživjela su trajan neurološki deficit, a jedan (1) ispitni pacijent umro je od udara drugog postoperativnog dana. Incidencija događaja neurološke tromboembolije u dvjema skupinama bila je slična, kao što je prikazano u Tablici 11.

Tromboza zaliska bila je kvalitativno različita od tromboembolije u tome što su se sve četiri tromboze zaliska dogodile u pacijenata koji su prestali uzimati varfarin protivno liječničkom savjetu. Ti su slučajevi riješeni eksplantacijom zaliska (jedan kontrolni i jedan ispitni), jednom trombektomijom, i jednim spontanom rješenjem ponovnim uvođenjem varfarina. Sva četiri pacijenta su se oporavila.

Od kombiniranih događaja primarnih ciljeva u kontrolnoj i ispitnoj skupini 46 je bilo jakih krvarenja, 44 lakših krvarenja, 13 ishemijskih udara i 18 TIA. Jaka krvarenja nadalje su klasificirana u 5 događaja cerebralnog krvarenja, 27 događaja gastrointestinalnog krvarenja, 3 hematoma, 2 krvarenja iz nosa i 9 drugih krvarenja. Događaji cerebralnog krvarenja rezultirali su trima smrtnima i dvama trajnim deficitima. Ishemijski udari rezultirali su jednom smrću i sa šest trajnih deficita; šest pacijenata potpuno se oporavilo nakon < 3 dana. U tablici 11 stratificirani su događaji krvarenja i cerebralnog krvarenja prema kontrolnoj i ispitnoj skupini.

Kako bi se ispitala hipoteza istraživanja, provedene su analize neinferiornosti koje su prikazane u Tablici 12. Tim analizama utvrđeno je da ispitna skupina nije inferiorna kontrolnoj skupini uz primjenu margine neinferiornosti od 1,5%. Prema protokolu također su bile potrebne usporedbe s objektivnim kriterijima performansi (OPC), koje su prikazane su u Tablici 13. Istraživanje se procjenjuje kao uspješno ako stope OPC događaja iznose manje od dva puta odgovarajući OPC, što je razvidno iz tablice.

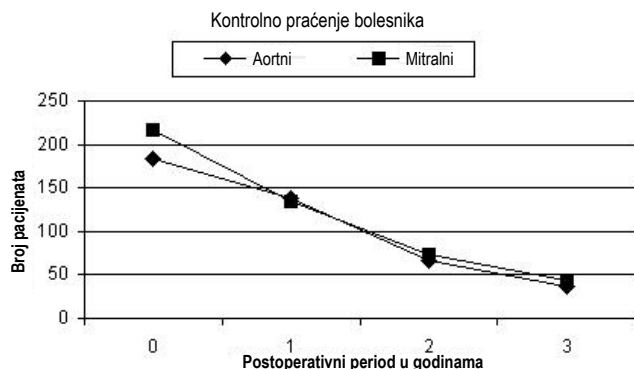
Dijagram 1: Kontrola pacijenata tijekom vremena

Broj pacijenata s aornim implantatom N = 184,

Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

Broj pacijenata s mitralnim implantatom N = 229,

Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina



Praćeni pacijenti, Nf	Optušteni	1 godina postoperativno	2 godine postoperativno	3 godine postoperativno
	Aortni	184	138	66
Mitralni	216	134	74	44

Tablica 3: Stopa uočenih neželjenih događaja kod zamjene aortnog zaliska¹

Svi pacijenti s implantacijom, N = 184, Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

Komplikacije	Rani događaji		Kasni događaji ²		Nepostojanje događaja ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pac-god	1 godina nakon zahvata (n = 138)	3 godine nakon zahvata (n = 37)
Mortalitet (svi)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalitet (povezan sa zaliskom)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endokarditis	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Eksplantacija	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]
Krvarenje ⁶ (svi)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Krvarenje (jako)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Perivalvularno propuštanje (svi)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Perivalvularno propuštanje (jako)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Nestrukturalna disfunkcija zaliska	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Ponovljen zahvat (povezan sa zaliskom)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Strukturalna disfunkcija zaliska	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolija	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Tromboza	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Napomene:

- Podaci ne uključuju rezultate dvostrukih zamjena zalistaka.
- Kasni događaji izračunati su kao linearizirana stopa na temelju ukupne vrijednosti pacijent-godina.
- Nepostojanje događaja izračunato je na temelju metode prema Kaplan-Meieru. SE = standardna pogreška.
- n = broj pacijenata u svakoj kategoriji; N = ukupan broj ispitivanih pacijenata.
- Pretragama krvi provedenim u centralnom laboratoriju utvrđeno je da zalistak stvara nisku razinu potpuno kompenzirane hemolize za koju je tipično povećanje SLDH sa srednjom vrijednošću unutar normalnog raspona, smanjenje haptoglobina ispod normalne razine u 69% pacijenata sa zamjenom aortnog zaliska (AVR) i 65% pacijenata sa zamjenom mitralnog zaliska (MVR) na godinu dana, a svi ostali analiti su unutar normalnog raspona.
- Zabilježena korištena su sredstva za antikoagulaciju. Ciljni međunarodni normalizirani omjer bio je 2,5 do 3,5 u AVR i 3,0 do 4,5 u MVR.

Tablica 4: Stopa uočenih neželjenih događaja kod zamjene mitralnog zaliska¹

Svi pacijenti s implantacijom, N = 229, Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina

Komplikacije	Rani događaji		Kasni događaji ²		Nepostojanje događaja ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pac-god	1 godina nakon zahvata (n = 134)	3 godine nakon zahvata (n = 44)
Mortalitet (svi)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalitet (povezan sa zaliskom)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endokarditis	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Eksplantacija	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]
Krvarenje ⁶ (svi)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Krvarenje (jako)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Perivalvularno propuštanje (svi)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Perivalvularno propuštanje (jako)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Nestrukturalna disfunkcija zaliska	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Ponovljen zahvat (povezan sa zaliskom)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Strukturalna disfunkcija zaliska	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolija	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Tromboza	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Napomene:

- Podaci ne uključuju rezultate dvostrukih zamjena zalistaka.
- Kasni događaji izračunati su kao linearizirana stopa na temelju ukupne vrijednosti pacijent-godina.
- Nepostojanje događaja izračunato je na temelju metode prema Kaplan-Meieru. SE = standardna pogreška.
- n = broj pacijenata u svakoj kategoriji; N = ukupan broj ispitivanih pacijenata.
- Pretragama krvi provedenim u centralnom laboratoriju utvrđeno je da zalistak stvara nisku razinu potpuno kompenzirane hemolize za koju je tipično povećanje SLDH sa srednjom vrijednošću unutar normalnog raspona, smanjenje haptoglobina ispod normalne razine u 69% pacijenata sa zamjenom aortnog zaliska (AVR) i 65% pacijenata sa zamjenom mitralnog zaliska (MVR) na godinu dana, a svi ostali analiti su unutar normalnog raspona.
- Zabilježena korištena su sredstva za antikoagulaciju. Ciljni međunarodni normalizirani omjer bio je 2,5 do 3,5 u AVR i 3,0 do 4,5 u MVR.

Tablica 5: Preoperativni demografski podaci o pacijentima**Preoperativni demografski podaci o aornim pacijentima**

Svi pacijenti s implantatom, N = 184,

Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

Karakteristike pacijenata		N	% (n/N) ¹
Dob u godinama prilikom implantacije		60,2 ± 8,4	
Spol:	Muškarci	121	65,8%
	Žene	63	34,2%
NYHA klasifikacija:	• I	9	4,9%
	• II	91	49,5%
	• III	79	42,9%
	• IV	5	2,7%
	• Nepoznato	0	0,0%
Lezija zaliska:	• stenozna	86	46,7%
	• insuficijencija	39	21,2%
	• mješovito	59	32,1%
	• drugo	0	0%

Napomene: 1. n = broj pacijenata u svakoj kategoriji; N = ukupan broj ispitivanih pacijenata.

Preoperativni demografski podaci o mitralnim pacijentima

Svi pacijenti s implantatom, N = 229,

Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina

Karakteristike pacijenata		N	% (n/N) ¹
Dob u godinama prilikom implantacije		59,2 ± 10,6	
Spol:	Muškarci	86	37,6%
	Žene	143	62,4%
NYHA klasifikacija:	• I	5	2,2%
	• II	68	29,7%
	• III	134	58,5%
	• IV	18	7,9%
	• Nepoznato	4	1,7%
Lezija zaliska:	• stenozna	29	12,7%
	• insuficijencija	111	48,5%
	• mješovito	87	38,0%
	• drugo	2	0,9%

Napomene: 1. n = broj pacijenata u svakoj kategoriji; N = ukupan broj ispitivanih pacijenata.

Tablica 6: Demografski podaci o pacijentima u vrijeme zahvata¹

Demografski podaci o aortnim pacijentima u vrijeme zahvata

Svi pacijenti s implantatom, N = 184,
Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

Varijabla	Kategorija ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologija ³	Kalcifikacija	92	50,0%	
	Degenerativno	51	27,7%	
	Reumatsko	24	13,0%	
	Kongenitalno	18	9,8%	
	Endokarditis	8	4,4%	
	Disfunkcija protetskog zaliska	0	0,0%	
	Drugo	6	3,3%	
	Istodobne procedure ³	Ništa	141	76,7%
Ugradnja premosnice na koronarnoj arteriji		21	11,4%	
Miotomija		10	5,4%	
Reparacija mitralnog zaliska		5	2,7%	
Reparacija ili zamjena aortnog zaliska		4	2,2%	
Reparacija trikuspidalnog zaliska		1	0,5%	
Miokardijalno premošćivanje		1	0,5%	
Zamjena trikuspidalnog zaliska		0	0,0%	
Eksplantacija anuloplastičnog prstena		0	0,0%	
„Maze“ zahvat		0	0,0%	
Zatvaranje atrijalne aurikule		0	0,0%	
Reparacija ventrikularne aneurizme		0	0,0%	
Drugo		0	0,0%	
Postojeća stanja ³		Sistemska hipertenzija	90	48,9%
	Hiperlipidemija	83	45,1%	
	Angina	42	22,8%	
	Oboljenje srčanih arterija	42	22,8%	
	Diabetes mellitus	33	17,9%	
	Atrijalne aritmije	25	13,6%	
	Disfunkcija lijevog ventrikula	23	12,5%	
	Kongestivno zatajenje srca	22	12,0%	
	Infarkt miokarda	12	6,5%	
	Cerebrovaskularni incident	10	5,4%	
	Oboljenje karotidne arterije	7	3,8%	
	Endokarditis	4	2,2%	
	Kardiomiopatija	3	1,6%	
	Implantacija stimulatora	2	1,1%	
	Ugradnja premosnice na koronarnoj arteriji	1	0,5%	
	Ranija zamjena aortnog zaliska	1	0,5%	
	Ranija zamjena mitralnog zaliska	0	0,0%	
	Drugo	27	14,8%	
	Veličina zaliska	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%	

Demografski podaci o mitralnim pacijentima u vrijeme zahvata

Svi pacijenti s implantatom, N = 229,
Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina

Varijabla	Kategorija ¹	N	% (n/N) ²
Etiologija ³	Reumatsko	86	37,6%
	Degenerativno	62	27,1%
	Kalcifikacija	36	15,7%
	Endokarditis	16	7,0%
	Disfunkcija protetskog zaliska	6	2,6%
	Kongenitalno	4	1,8%
	Drugo	38	16,6%
	Istodobne procedure ³	Ništa	130
Ugradnja premosnice na koronarnoj arteriji		44	19,2%
Reparacija trikuspidalnog zaliska		22	9,6%
Zatvaranje atrijalne aurikule		12	5,2%
Reparacija mitralnog zaliska		12	5,2%
„Maze“ zahvat		12	5,2%
Zatvaranje septalnog defekta		8	3,5%
Reparacija ventrikularne aneurizme		3	1,3%
Premošćivanje		2	0,9%
Zamjena trikuspidalnog zaliska		1	0,4%
Eksplantacija anuloplastičnog prstena		1	0,4%
Postojeća stanja ³	Atrijalne aritmije	137	59,3%
	Pulmonalna hipertenzija	108	46,8%
	Sistemska hipertenzija	88	38,1%
	Hiperlipidemija	88	38,1%
	Kongestivno zatajenje srca	80	34,6%
	Drugo	77	33,3%
	Oboljenje srčanih arterija	67	29,0%
	Pušenje	64	27,7%
	Disfunkcija lijevog ventrikula	47	20,4%
	Cerebrovaskularni incident	43	18,6%
	Diabetes mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Infarkt miokarda	30	13,0%
	Hipertirodizam	27	11,7%
	Kronično opstruktivno oboljenje pluća	25	10,8%
	Endokarditis	18	7,8%
	Gastrointestinalni ulkus	18	7,8%
	Kronično zatajenje bubrega	13	5,6%
	Oboljenje karotidne arterije	12	5,2%
	Ugradnja premosnice na koronarnoj arteriji	10	4,4%
Karcinom	10	4,4%	
Ranija zamjena mitralnog zaliska	9	3,9%	
Kardiomiopatija	8	3,5%	
Implantacija stimulatora	6	2,6%	
Veličina zaliska	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Napomene:

1. Redoslijed po učestalosti, osim veličine zaliska.
2. n = broj pacijenata u svakoj kategoriji; N = ukupan broj ispitivanih pacijenata.
3. Može biti više po pacijentu.

Tablica 7: Broj pacijenata s implantatom i godine prema veličini zaliska**Broj pacijenata s aornim implantatom i broj pacijent-godina prema veličini zaliska**

Svi pacijenti s implantatom, N = 184,

Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

	Broj po veličini zaliska					Ukupno
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Broj pacijenata kojima je implantiran uređaj	17	35	70	38	24	184
Broj pacijent-godina	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Broj pacijenata s mitralnim implantatom i broj pacijent-godina prema veličini zaliska

Svi pacijenti s implantatom, N = 229,

Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina

	Broj po veličini zaliska				Ukupno
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Broj pacijenata kojima je implantiran uređaj	33	131	65		229
Broj pacijent-godina	60,2	239,1	118,6		417,9

Tablica 8: Rezultati učinkovitosti zaliska**Rezultati aortne učinkovitosti funkcijska klasa prema New York Heart Association (NYHA)¹**

Svi pacijenti s implantatom, N = 184,

Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

NYHA klasifikacija	Preoperativna procjena (Nd = 184)		Postoperativne procjene					
			1 godina (10 – 14 mjeseci) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 godine (22-26 mjeseci) (Nf = 66, Nd = 66)		3 godine (34-38 mjeseci) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Neutvrđeno ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Nedostaje ⁵	0	Nije primjenjivo	9	Nije primjenjivo	0	Nije primjenjivo	1	Nije primjenjivo

Napomene:

- Podaci ne uključuju rezultate dvostrukih zamjena zalistaka.
- Nf = broj praćenih pacijenata (reproducirano iz Grafikona 1); Nd = broj pacijenata za koje su prikupljeni NYHA podaci (ne uključuje nedostajuće).
- n = broj pacijenata u svakoj kategoriji.
- Neutvrđeno znači da su podaci prikupljeni, ali klasifikacija nije mogla biti utvrđena tijekom pregleda
- Nedostajući se odnosi na razliku između broja praćenih pacijenata, Nf, i broj pacijenata za koje su prikupljeni NYHA podaci, Nd.

Rezultati mitralne učinkovitosti, funkcijska klasa prema New York Heart Association (NYHA)¹

Svi pacijenti s implantatom, N = 229,

Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina

NYHA klasifikacija	Preoperativna procjena (Nd = 229)		Postoperativne procjene					
			1 godina (10 – 14 mjeseci) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 godine (22-26 mjeseci) (Nf = 74, Nd = 69)		3 godine (34-38 mjeseci) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Neutvrđeno ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Nedostaje ⁵	0	Nije primjenjivo	7	Nije primjenjivo	5	Nije primjenjivo	2	Nije primjenjivo

Napomene:

- Podaci ne uključuju rezultate dvostrukih zamjena zalistaka.
- Nf = broj praćenih pacijenata (reproducirano iz Grafikona 1); Nd = broj pacijenata za koje su prikupljeni NYHA podaci (ne uključuje nedostajuće).
- n = broj pacijenata u svakoj kategoriji.
- Neutvrđeno znači da su podaci prikupljeni, ali klasifikacija nije mogla biti utvrđena tijekom pregleda
- Nedostajući se odnosi na razliku između broja praćenih pacijenata, Nf, i broj pacijenata za koje su prikupljeni NYHA podaci, Nd.

Tablica 9: Rezultati učinkovitosti, hemodinamički rezultati

Rezultati učinkovitosti, aortni hemodinamički rezultati¹

Svi pacijenti s implantatom, N = 184,
Kumulativno praćenje = 411,8 pacijent-godina

Hemodinamički parametar	Rezultati prema veličini zaliska									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Rani postoperativni period (< 30 dana), N_i² = 184										
Srednji gradijent ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Srednja vrijednost ± 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	
• Srednja vrijednost ± 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	
Regurgitacija 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%
• Nije dostupno	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
Godinu dana nakon operacije, N_i = 138										
Srednji gradijent	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Srednja vrijednost ± 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	
• Srednja vrijednost ± 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	
Regurgitacija	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%
• Nije dostupno	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 godinu dana operacije, N_i = 103 (ukupno praćenje od 2 godine (66) i 3 godine (37))										
Srednji gradijent	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Srednja vrijednost ± 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	
• Srednja vrijednost ± 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	
Regurgitacija	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%
• Nije dostupno	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Napomene:

- Hemodinamičke procjene provedene su pomoću transtorakalne ehokardiografije (TTE) i, u nekim slučajevima, transezofagijske ehokardiografije (TEE). Podaci uključuju rezultate dvostrukih zamjena zalistaka.
- N_i = broj praćenih pacijenata (reproducirano iz Grafikona 1).
- Srednji gradijent predstavlja pad tlaka izmjeren preko zaliska u mmHg.
- N_d = broj pacijenata za koje su prikupljeni hemodinamički podaci.
- EOA = efektivna površina otvora izmjerena u cm².
- Regurgitacija predstavlja povratni protok krvi kroz zalistak zbog normalnog propuštanja i perivalvularnog propuštanja; 0 = ništa, 1+ = blago, 2+ = umjereno, 3+ = umjereno/jako, 4+ = jako.
- n = broj pacijenata u svakoj kategoriji.

Rezultati učinkovitosti, mitralni hemodinamički rezultati¹

Svi pacijenti s implantatom, N = 229,
Kumulativno praćenje = 417,9 pacijent-godina

Hemodinamički parametar	Rezultati prema veličini zaliska					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Rani postoperativni period (< 30 dana), N_i² = 216						
Srednji gradijent ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Srednja vrijednost ± 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	
• Srednja vrijednost ± 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	
Regurgitacija 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%
• Nije dostupno	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
Godinu dana nakon operacije, N_i = 134						
Srednji gradijent	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Srednja vrijednost ± 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	
• Srednja vrijednost ± 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	
Regurgitacija	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%
• Nije dostupno	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tablica 10: Preoperativne karakteristike ispitne i kontrolne skupine za visokorizičnu AVR skupinu

Klasifikacija/ispitna	Ispitna (n=185)	Kontrolna (n=190)	P vrijednost
Patološki nalazi za zalistak (etiologija)			
Reumatsko	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalcifikacija	121 (65)	130 (68)	0,61
Kongenitalno	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditis	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativno/miksotomozno	31 (17)	32 (17)	0,89
Protetski zalistak - disfunkcija	8 (4)	9 (5)	0,79
Lezija zaliska			0,24
Stenoza	95 (51)	97 (51)	
Regurgitacija	46 (25)	34 (18)	
Mješ.	39 (21)	54 (28)	
NYHA klasifikacija			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Nepoznato	16 (9)	14 (7)	
Klinički faktori rizika			
Fibrilacija atriya	3 (2)	11 (6)	0,06
Istisna frakcija < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Estrogenska terapija	4 (2)	2 (1)	0,66
Promjer lijevog atriya > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurološki poremećaji	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontani ehokardiografski kontrasti	0(0)	2 (1)	0,46
Ventrikularna aneurizma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Abnormalne laboratorijske pretrage			
AT-III aktivnost	28 (15)	24 (13)	0,58
Aktivnost faktora VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutacija faktora V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Aktivnost proteina C	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombinska mutacija	4 (2)	3 (2)	0,96
Aktivnost proteina S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibicija P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboksan u urinu	84 (45)	69 (36)	0,09

Podaci prezentirani kao n (%). Pojavnost prema etiologiji bolesti i usporedba ispitne i kontrolne skupine pomoću Hi-kvadrat testa značaja (uključujući Yatesovu korekciju kontinuiteta za male uzorke). AVR, zamjena aortnog zaliska; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombin III. Sve p-vrijednosti su ispitivanja proporcija, osim distribucija lezije zaliska i NYHA klasifikacije, koje su hi-kvadrat testovi distribucija.

Tablica 11: Linearizirane stope kasnih neželjenih događaja nakon randomizacije za visokorizičnu AVR skupinu

Događaj	Kontrolna (pac-god =878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Ispitna (pac-god =766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Stopa (%/pac-god)	N	Stopa (%/pac-god)
Jako krvarenje	34	3,87	12	1,57
Cerebralno krvarenje	4	0,46	1	0,13
Lakše krvarenje	35	3,98	9	1,17
Ukupno krvarenje	69	7,85	21	2,74
Ishemijski udar	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurološki događaj TE	14	1,59	17	2,22
Periferni TE	1	0,11	4	0,52
Ukupno TE	15	1,70	21	2,74
Tromboza zaliska	2	0,23	2	0,26
Jako krvarenje, TE i tromboza zaliska	51	5,80	35	4,57
Kompozitni primarni cilj	86	9,79	44	5,74
Iznenadna smrt	3	0,34	3	0,39
Smrt povezana sa zaliskom	3	0,34	2	0,26
Ukupni mortalitet	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolija; Kompozitni primarni cilj = kompozit ukupnog krvarenja, neuroloških TE događaja, perifernih TE događaja i tromboze zaliska

Tablica 12: Analize neinferiornosti

Komplikacije iz kategorija	Broj događaja za kontrolnu skupinu	Stopa (%/pac-god)	Broj događaja za liječenje	Stopa (%/pac-god)	Razlika (liječenje-kontrola)	95% CI razlike [1]	Indikator neinferiornosti (1,5% MI) [2]
Ukupno pacijent-godina	878,6		766,2				
Kompozitni primarni cilj	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 – -1,32	Neinferiorni
Jako krvarenje, TE, tromboza zaliska	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Neinferiorni

Kompozitni primarni cilj = Kompozit ukupnog krvarenja, neuroloških TE događaja, perifernih TE i tromboze zaliska; TE = tromboembolija; CI = interval pouzdanosti; MI = margina inferiornosti [1] CI vrijednosti izračunavaju se pomoću Poissonove distribucije, testa. [2] Neinferiornost se izračunava pod hipotezom null Stope liječenja – Kontrola $\leq 1,5\%$. U skladu s FDA smjernicama iz ožujka 2010. godine, neinferiornost se zaključuje ako je gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti manje od 1,5%

Tablica 13: Objektivna analiza kriterija rezultata za liječenu skupinu








Komplikacije iz kategorija	Broj događaja	Stopa (%/pac-god)	Jednostrana gornja granica od 95% CI	Stopa FDA OPC (2* stopa OPC)	P-vrijednost [1]
Ukupno pacijent-godina	766,2				
Tromboembolija	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Tromboza zaliska	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Jako ili lakše krvarenje	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Jako krvarenje	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI= interval pouzdanosti

[1] CI vrijednosti distribuirane su prema Poissonovoj distribuciji koja je parametrizirana logaritamskom Poissonovom regresijom pri kojoj je neutralizirano vrijeme praćenja pacijenata.

P-vrijednosti predstavljaju testove na hipotezi null stope liječenja $\geq 2X$ FDA OPC stope pomoću 1993 vrijednosti.

Tablica 14: Definicije

	OVLAŠTENI PREDSTAVNIK U EUROPSKOJ ZAJEDNICI		NE KORISTITE AKO JE PAKIRANJE OŠTEĆENO
	PROIZVOĐAČ		NIJE NAMIJENJENO PONOVDNOJ UPORABI
	PROČITAJTE UPUTE ZA UPORABU		UPOTRIJEBITI PRIJE
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	PROČITAJTE UPUTE ZA UPORABU		SERIJSKI BROJ
	KATALOŠKI BROJ		DATUM PROIZVODNJE
	STERILIZIRANO PAROM		NEMOJTE PONOVDNO STERILIZIRATI
	UVJETNO SIGURNO U MR OKRUŽENJU		

PROTETICKÁ SRDEČNÍ CHLOPEŇ ON-X®

NÁVOD K POUŽITÍ

Mitrální srdeční chlopeň On-X® se standardní
našivací manžetou

Mitrální srdeční chlopeň On-X® s našivací manžetou
Conform-X®

Aortální srdeční chlopeň On-X® se standardní
našivací manžetou a prodlouženým držákem

Aortální srdeční chlopeň On-X® s našivací manžetou
Conform-X® a prodlouženým držákem

Aortální srdeční chlopeň On-X® s anatomickou
našivací manžetou a prodlouženým držákem

Aktuální revidované verze návodů ke všem
prostředkům On-X naleznete na adrese:
<http://www.onxlti.com/ifu>

OBSAH

PROTETICKÁ SRDEČNÍ CHLOPEŇ ON-X®	75
NÁVOD K POUŽITÍ	77
1. POPIS PROSTŘEDKU	77
2. INDIKACE	77
3. KONTRAINDIKACE	77
4. VAROVÁNÍ A UPOZORNĚNÍ	78
4.1 VAROVÁNÍ	78
4.2 BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ	78
5. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY	78
6. INDIVIDUALIZACE LÉČBY	78
6.1 SPECIFICKÁ POPULACE PACIENTŮ	78
7. POKYNY PRO PACIENTY	79
8. ZPŮSOB DODÁNÍ	79
8.1 DOSTUPNÉ MODELY A VELIKOSTI	79
8.2 BALENÍ	79
8.3 SKLADOVÁNÍ	80
8.4 PŘÍSLUŠENSTVÍ	80
8.5 ČIŠTĚNÍ A STERILIZACE PŘÍSLUŠENSTVÍ	81
9. POKYNY K POUŽITÍ	81
9.1 PROŠKOLENÍ LÉKAŘE	81
9.2 STERILIZACE A RESTERILIZACE	81
9.3 POKYNY PRO MANIPULACI A PŘÍPRAVU	81
9.4 IMPLANTACE PROSTŘEDKU	83
9.5 TECHNIKY ŠITÍ	83
9.6 POSOUZENÍ POHYBU LISTU A OTÁČENÍ CHLOPNĚ	84
9.7 NATOČENÍ CHLOPNĚ	85
10. POOPERAČNÍ INFORMACE	85
10.1 KOMPATIBILITA SE ZOBRAZOVÁNÍM MAGNETICKOU REZONANCÍ (MRI)	85
10.2 VRÁCENÍ ZBOŽÍ	86
11. ÚDAJE PACIENTA	86
11.1 REGISTRACE PACIENTA	86
11.2 KARTA PACIENTA	86
11.3 INFORMAČNÍ BROŽURA PRO PACIENTA	86
12. ODMÍTNUTÍ ZÁRUK	86
PŘÍLOHA A	87
1. NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY	87
1.1 ZJIŠTĚNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY	87
2. KLINICKÉ STUDIE	87
2.1 KLINICKÁ HODNOCENÍ PŘED UVEDENÍM NA TRH	87
2.2 KLINICKÁ STUDIE NIŽŠÍ CÍLENÉ ANTIKOAGULACE PROVEDENÁ PO UVEDENÍ NA TRH	87

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Aortální a mitrální profily	77
Obrázek 2: Držák aortální chlopně a držák mitrální chlopně	79
Obrázek 3a: Měrka a měrka s replikou	80
Obrázek 3b: Měrka	80
Obrázek 5: Rotátor	81
Obrázek 4: Rukojeť	81
Obrázek 6: Sonda pro kontrolu listů	81
Obrázek 7a Šroubovací vnější uzávěr	82
Obrázek 8a Slupovací vnější uzávěr	82
Obrázek 7b Odstraňte zatažením za roh... ..	82
Obrázek 8b. Odstraňte zatažením za roh.....	82
Obrázek 7c ... nebo převratte nad sterilním polem.....	82
Obrázek 8c. ... nebo převratte nad sterilním polem.....	82
Obrázek 9 Otevření vnitřní nádoby.....	83
Obrázek 10 Vložení rukojeti.....	83
Obrázek 11 Měrky s aortální replikou pro ověření aortální chlopně	83
Obrázek 12 Umístění chlopně v supraanulární poloze	84
Obrázek 13 Průřezy našívací manžety	84
Obrázek 14 Odstranění držáku chlopně	84
Obrázek 15 Vložení rotátoru chlopně	85
Obrázek 16 Osa otáčení listů mitrální chlopně umístěna kolmo na anatomickou osu	85
Obrázek 17. Rozdělení INR	89

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Průběžné následné sledování pacientů	91
--	----

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Specifikace chlopně On-X (mm)	79
Tabulka 2: Výběr měrky	80
Tabulka 3: Četnost nežádoucích příhod u aortální náhrady.....	91
Tabulka 4: Četnost nežádoucích příhod u mitrální náhrady.....	92
Tabulka 5: Demografické údaje pacientů před operací.....	92
Tabulka 6: Peroperační demografické údaje pacientů	93
Tabulka 7: Počet pacientů s implantátem a počet let v rozdělení podle velikosti chlopně ..	94
Tabulka 8: Výsledné hodnoty účinnosti chlopně.....	94
Tabulka 9: Výsledná účinnost, hemodynamické výsledky.....	95
Tabulka 10: Předoperační charakteristiky testované a kontrolní skupiny u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR.....	96
Tabulka 11: Porandomizační linearizovaný výskyt pozdních nežádoucích příhod u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR	96
Tabulka 12: Analýzy non-inferiority	97
Tabulka 13: Analýzy objektivních kritérií výkonnosti pro léčenou skupinu.....	97
Tabulka 14: Definice	98

NÁVOD K POUŽITÍ

UPOZORNĚNÍ: Federální zákony USA povolují prodej tohoto prostředku pouze lékařům nebo na jejich objednávku.

1. POPIS PROSTŘEDKU

Protetická srdeční chlopeň On-X® (obrázek 1) je dvoulistá mechanická srdeční chlopeň, která se skládá z těla chlopně (prstence) a dvou listů. Vtoková oblast prstence má rozšířený vstup, který má snižovat turbulenci, a na odtokovém okraji jsou chrániče listů, které chrání listy v zavřené poloze. Listy se otáčejí kolem výčnělků rozmístěných po vnitřním obvodu prstence. V uzavřené poloze svírá každý list s rovinou prstence jmenovitý úhel 40°. V otevřené poloze svírají roviny obou listů jmenovitý úhel 90° vzhledem k rovině prstence. Listy mají rozsah pohybu 50° do uzavřené polohy.

Prstec je z grafitu potaženého karbonem On-X®, což je čistý pyrolytický uhlík bez příměsí. Listy jsou z grafitu potaženého karbonem On-X®. Grafit je v zájmu lepšího RTG kontrastu impregnován wolframem (10 % z celkové hmotnosti).

Našivací manžeta je tvořena tkaninou z polytetrafluoroethylenu (PTFE) a je připevněna k prstenci přídržovacími kroužky z titanu a šicím materiálem 5-0. Tento způsob připevnění našivací manžety k prstenci umožňuje její otáčení in situ během implantace. Na našivací manžetě jsou orientační referenční značky pro správnou orientaci chlopně.

Protetická srdeční chlopeň On-X® je k dispozici ve 3 konfiguracích s aortální našivací manžetou a ve 2 konfiguracích s mitrální našivací manžetou. Všechny aortální konfigurace se dodávají ve velikostech 19, 21, 23, 25 a 27/29 mm. Standardní mitrální našivací manžeta je k dispozici ve velikostech 23, 25, 27/29 a 31/33 a mitrální našivací manžeta Conform-X® je v nabídce pouze ve velikosti 25/33.

Aortální srdeční chlopně o velikosti 19 až 25 mm umožňují intra-supraanulární umístění našivací manžety, a chlopně o velikosti 27/29 mm umožňují intraanulární umístění našivací manžety. Všechny velikosti mitrálních chlopní umožňují supraanulární umístění našivací manžety.

2. INDIKACE

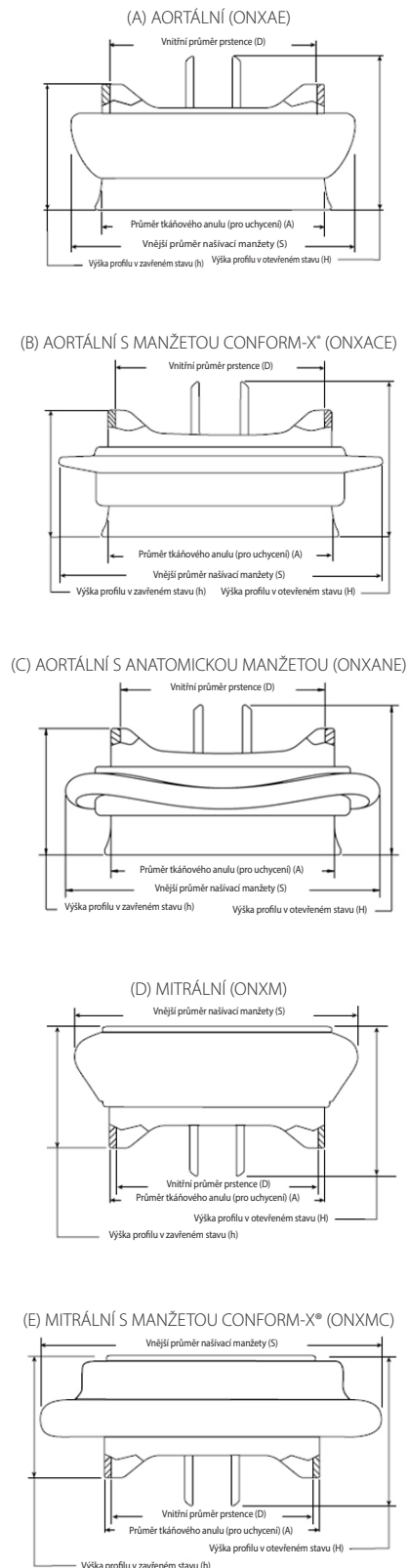
Protetická srdeční chlopeň On-X je určena k náhradě nemocných, poškozených či nedostatečně fungujících přirozených nebo protetických aortálních či mitrálních srdečních chlopní.

3. KONTRAIKACE

Použití protetické srdeční chlopně On-X je kontraindikováno u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat antikoagulační léčbu.

Obrázek 1: Aortální a mitrální profily

(Příslušné rozměry najdete v tabulce 1.)



4. VAROVÁNÍ A UPOZORNĚNÍ

4.1 Varování

URČENO POUZE K JEDNORÁZOVÉMU POUŽITÍ.

Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE v následujících případech:

- pokud spadla, je poškozena nebo s ní bylo jakkoli chybně zacházeno;
- uplynula její doba expirace;
- je porušeno zapečetění obalu;
- výrobní číslo na štítku neodpovídá číslu na štítku na nádobce.

NEPROSTRKUJTE katétru, chirurgický nástroj nebo transvenózní stimulační elektrodu skrze protetickou chlopeň. Mohlo by dojít k nedomykavosti chlopně, poškození listu, uvolnění listu a/ nebo uvíznutí katétru/nástroje/elektrody.

Protetickou srdeční chlopeň On-X NERESTERILIZUJTE.

4.2 Bezpečnostní opatření

S protetickou chlopní manipulujte pouze pomocí nástrojů vyráběných společností On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI), které jsou určeny pro protetické srdeční chlopně On-X. Při výběru velikosti chlopně používejte pouze měrky pro protetickou srdeční chlopeň On-X, které vyrábí společnost On-XLTI. Použijete-li jiné měrky, můžete zvolit nesprávnou chlopeň.

Ploch chlopně zhotovených z uhlíku se nedotýkejte rukavicemi ani žádnými kovovými či abrazivními nástroji. Mohlo by dojít k poškození povrchu chlopně nepostřehnutelnému pouhým okem a následně k urychlené strukturální dysfunkci chlopně, odpadnutí listu nebo ke vzniku ložiska umožňujícího tvorbu trombů.

Dávejte pozor, ať protetickou chlopeň nepoškodíte působením nadměrné síly na prstenec nebo listy chlopně.

5. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

Mezi nežádoucí příhody, jež mohou souviset s použitím protetických srdečních chlopní, mimo jiné patří (v abecedním pořadí) například:

- angina pectoris,
- cévní mozková příhoda,
- endokarditida,
- hemolytická anémie,
- hemolýza,
- infarkt myokardu,
- krvácení,
- nestrukturální dysfunkce protetické chlopně,
- pannus protetické chlopně,
- paravalvulární leak,
- regurgitace protetické chlopně,
- srdeční arytmie,
- srdeční selhání,
- strukturální dysfunkce protetické chlopně,
- tromboembolie,
- trombóza protetické chlopně,
- zachycení (zaklesnutí listů protetické chlopně).

Tyto komplikace mohou mít následující důsledky:

- reoperace,
- explantace,
- trvalá invalidita,
- smrt.

Mechanické protetické srdeční chlopně vydávají při běžném fungování slyšitelné zvuky. Tyto zvuky mohou být pro některé pacienty nepříjemné.

Riziko při opakovaném použití

V souladu s přílohou I bodem 13.6 písm. h) směrnice EU 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích musí výrobce zdravotnického prostředku poskytnout informace o rizicích spojených s opakovaným použitím prostředku určeného k jednorázovému použití. Proto vydáváme následující prohlášení:

Implantovaná protetická srdeční chlopeň On-X je určena pouze k jednorázovému použití. Nepoužívejte tento zdravotnický prostředek opakovaně. Vedle rizik uvedených v bodu 5 může opakované použití způsobit komplikace včetně poškození zdravotnického prostředku, ohrožení jeho biokompatibility a kontaminace. Opakované použití může vést ke vzniku infekce, k vážnému zranění nebo i k úmrtí pacienta.

6. INDIVIDUALIZACE LÉČBY

Antikoagulace – Aplikujte odpovídající antikoagulační nebo antikoagulační/antiagregační léčbu. Výběr antikoagulačního nebo antikoagulačního/antiagregačního režimu závisí na konkrétních potřebách pacienta a klinické situaci.

Pacienti s chlopní On-X v aortální poloze by měli dlouhodobě užívat jako antikoagulační léčbu warfarin, u něhož by měl být dosažen mezinárodní normalizovaný poměr (INR) 2,0–3,0 během prvních 3 měsíců po chirurgickém provedení náhrady srdeční chlopně. Poté by se měl poměr INR snížit na 1,5–2,0. U pacientů s chlopní On-X v mitrální poloze nebo ve více polohách by měl být po chirurgickém provedení náhrady srdeční chlopně neustále zachován poměr INR 2,5–3,5. U pacientů s chlopní On-X v jakékoli poloze se též doporučuje každodenní podávání aspirinu v dávce 75 až 100 mg, pokud u nich není aspirin kontraindikován.

Studie ukazují, že stabilní kontrola INR zajišťuje lepší klinické výsledky a že pacienti by měli být pravidelně monitorováni. Pro zajištění stabilního INR se doporučuje použití domácího monitoringu.

6.1 Specifická populace pacientů

Bezpečnost a účinnost protetické srdeční chlopně On-X nebyla stanovena pro následující specifické populace pacientů, neboť u nich neproběhla klinická studie jejího použití:

- těhotné pacientky;
- kojící matky;
- pacienti s chronickou endokarditidou;
- pacienti vyžadující pulmonální nebo trikuspidální náhradu.

7. POKYNY PRO PACIENTY

- Všem pacientům s protetickou chlopní, kteří se podrobují dentálním zákrokům nebo jiným zákrokům, při nichž může dojít k uvolnění bakterií do krve, je nutné nasadit profylaktickou antibiotickou léčbu.
- Pacienti potřebují antikoagulační nebo antikoagulační/antiagregační léčbu.
- Pacientům je nutno doporučit, aby vyplnili identifikační kartu pacienta dodanou s chlopní a nosili ji vždy u sebe.

8. ZPŮSOB DODÁNÍ

8.1 Dostupné modely a velikosti

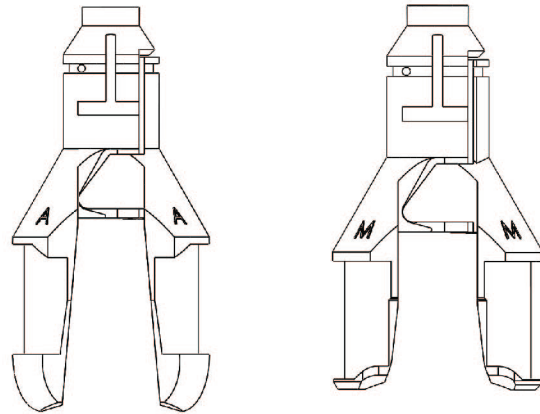
Protetická srdeční chlopeň On-X se dodává ve 3 konfiguracích s aortální našívací manžetou a ve 2 konfiguracích s mitrální našívací manžetou. Všechny aortální konfigurace jsou k dispozici ve velikostech 19, 21, 23, 25 a 27/29 mm. Standardní mitrální našívací manžeta je k dispozici ve velikostech 23, 25, 27/29 a 31/33 a mitrální našívací manžeta Conform-X je v nabídce pouze ve velikosti 25/33.

Aortální srdeční chlopně o velikosti 19 až 25 mm umožňují intra-supraanulární umístění našívací manžety, a chlopně o velikosti 27/29 mm umožňují intraanulární umístění našívací manžety. Všechny velikosti mitrálních chlopní umožňují supraanulární umístění našívací manžety.

V tabulce 1 a na obrázku 1 jsou uvedeny rozměry a specifikace modelů pro všechny dostupné velikosti protetické srdeční chlopně On-X. Symbol SZ mm na krabici, na štítcích nádobek a na registračním štítku implantátu označuje průměr tkáňového anulu chlopně v milimetrech.

Obrázek 2: Držák aortální chlopně a držák mitrální chlopně

Prodložený držák aortální chlopně Držák mitrální chlopně



8.2 Balení

Protetická srdeční chlopeň On-X se dodává sterilní, usazená v držáku a uschovaná ve dvojité plastové nádobce. Balení obsahuje následující položky:

- vnější krabice,
- karta pacienta,
- plastová nádobka s chlopní,
- registrační štítek implantátu,
- plastový držák chlopně,
- štítek s výrobním číslem chlopně,
- návod k použití.

Tabulka 1: Specifikace chlopně On-X (mm)

Označení modelu	Velikost/Typ	Průměr tkáňového anulu (pro uchycení) (TAD) (A)	Vnitřní průměr prstence (D)	Vnější průměr našívací manžety (S)	Výška profilu (v uzavřeném stavu) (h)	Výška profilu (v otevřeném stavu) (H)	Plocha vnitřního ústí prstence (mm ²)
ONXAE-19*	19, aortální	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21, aortální	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23, aortální	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25, aortální	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29, aortální	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19, aortální s manžetou Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21, aortální s manžetou Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23, aortální s manžetou Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25, aortální s manžetou Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29, aortální s manžetou Conform-X	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19, aortální s anatomickou manžetou	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21, aortální s anatomickou manžetou	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23, aortální s anatomickou manžetou	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25, aortální s anatomickou manžetou	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29, aortální s anatomickou manžetou	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23, mitrální	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25, mitrální	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29, mitrální	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33, mitrální	31–33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitrální s manžetou Conform-X	25–33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Není k dispozici na všech trzích.

** Není k dispozici v USA.

Místa měření rozměrů najdete na obrázku 1. Uvedená čísla jsou jmenovité hodnoty v tolerančním rozsahu.

Nástroje pro implantaci protetické srdeční chlopně On-X se dodávají samostatně, **NESTERILNÍ** a je nutné je před použitím umýt a sterilizovat podle pokynů v části 8.5.

8.3 Skladování

Datum expirace sterility protetické srdeční chlopně On-X je uvedeno na štítku vnějšího obalu. Je nutné řádně kontrolovat zásoby, aby se přednostně implantovaly protetické chlopně s dřívějším datem expirace a nedocházelo k uplynutí doby použitelnosti. V zájmu ochrany skladujte chlopně ve vnější krabici až do jejího použití. Skladovací prostředí musí být čisté, chladné a suché.

8.4 Příslušenství

Protetická srdeční chlopně On-X je určena k použití pouze s nástroji On-X vyrobenými společností On-XLTI. Samostatně dodávané nástroje se dodávají v sadě, která obsahuje měrky, rotátory, rukojeť a sondu pro kontrolu listů. Nástroje lze použít opakovaně.

UPOZORNĚNÍ: Měrky a rukojeti mají kovové části, které lze ohnout. Opakované ohýbání těchto kovových částí může vést k únavě materiálu a zlomení. Aby při používání nedošlo ke zlomení nástroje, prohlédněte důlek před každým ohnutím i po něm a ujistěte se, že nemá povrchové trhliny. Najdete-li povrchové trhliny vzniklé únavou materiálu, měrku a/nebo rukojeť vyměňte a zlikvidujte. Kontaktujte zákaznický servis společnosti On-XLTI a objednejte nové produkty.

UPOZORNĚNÍ: Sondy pro kontrolu listů a rotátory jsou flexibilní, ale nejsou určeny k ohýbání do trvale zdeformovaného stavu.

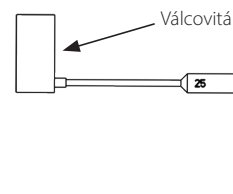
Měrka

Měrka se používá k měření výsledného průměru tkáňového anulu, jakmile je anulus připraven na implantát. Měrka má na každé straně ohebný důlek. Měrky jsou válcovité pro chlopně o průměru 19 až 25 mm a kuželovité pro chlopně o velikosti 27/29 mm a 31/33 mm (obrázky 3a a 3b). Výběr měrky vám usnadní tabulka 2.

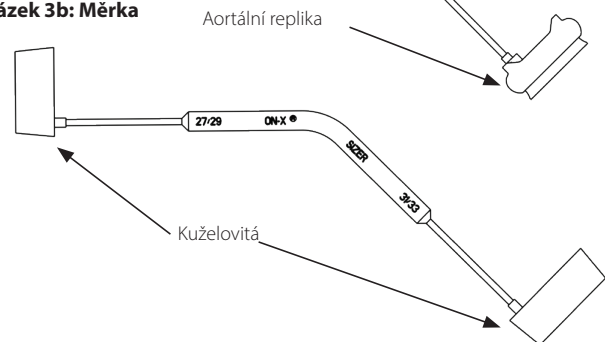
Měrky s replikou

Aortální měrky s replikou jsou dodávány pro všechny velikosti aortální chlopně. Jsou vytvořeny na základě profilu standardní aortální chlopně On-X. Po stanovení velikosti chlopně se používají v konfiguraci se standardní nebo anatomickou našivací manžetou a s manžetou Conform-X k zajištění toho, aby aortální chlopně správně dosedla a neblokovala koronární tepny. Tvar měrek s replikou o velikosti 19 až 25 mm je určen pro modelování supraanulárního umístění. Měrka s replikou o velikosti 27/29 je určena pro modelování intraanulárního umístění.

Obrázek 3a: Měrka a měrka s replikou



Obrázek 3b: Měrka



Tabulka 2: Výběr měrky

Velikost	Typ chlopně	Volba měrky		Poloha našivací manžety
		Typ měrky	Použití měrky s replikou	
19	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
21	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
23	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
25	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
27/29	Aortální	Kuželovitá	ANO	Intraanulární
19*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
21*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
23*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
25*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
27/29*	Aortální s manžetou Conform-X	Kuželovitá	ANO	Intraanulární
19*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
21*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
23*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
25*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
27/29*	Aortální s anatomickou manžetou	Kuželovitá	ANO	Intraanulární
23*	Mitrální	Válcovitá	NE	Supraanulární
25	Mitrální	Válcovitá	NE	Supraanulární
27/29	Mitrální	Kuželovitá	NE	Supraanulární
31/33	Mitrální	Kuželovitá	NE	Supraanulární
25/33	Mitrální s manžetou Conform-X	Válcovitá nebo kuželovitá	NE	Supraanulární

* Není v nabídce na všech trzích.

Rukojeť

Rukojeť (obrázek 4) usnadňuje přidržování chlopně nebo rotátoru během chirurgického zákroku. Rukojeť se skládá z držadla, ohebného dřívku a koncovky.

Rotátor

Rotátor chlopně (obrázek 5) se používá k přetočení chlopně in situ a lze jím také ověřit pohyblivost listů. Rotátor se skládá z plastové hlavice, která má uprostřed sondu pro kontrolu listů, a z připevněné rukojeti.

Rotátor lze použít s připevněnou rukojetí či bez ní. Rotátor lze k rukojeti nástroje připojit zasunutím koncovky rukojeti do otvoru na konci rukojeti rotátoru. Rotátor po vyvinutí mírného tlaku při vkládání zaklapne na místo.

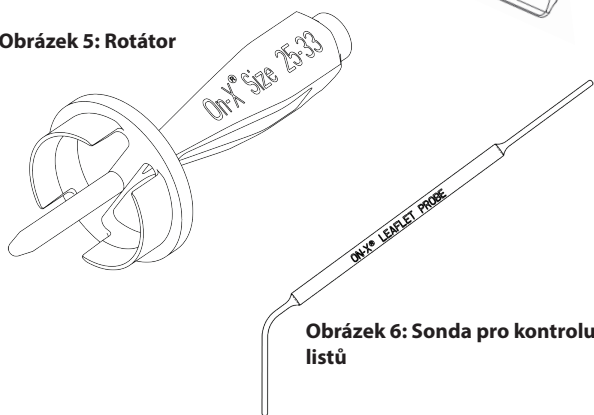
Sonda pro kontrolu listů

Sonda pro kontrolu listů (obrázek 6) je pružný podlouhlý nástroj se zúženými konci. Pomocí této sondy lze jemně pohybovat listy a zkontrolovat tak jejich volné otevírání a zavírání.



Obrázek 4: Rukojeť

Obrázek 5: Rotátor



Obrázek 6: Sonda pro kontrolu listů

8.5 Čištění a sterilizace příslušenství

Nástroje pro implantaci protetické srdeční chlopně On-X se dodávají samostatně, NESTERILNÍ a je nutné je před použitím vyčistit a sterilizovat. Je nutné postupovat podle standardních postupů pro čištění chirurgických nástrojů dané nemocnice. Poznámka: Kovové nástroje jsou vyrobeny z titanu. Plastové nástroje jsou vyrobeny z polyfenylsulfonu. Materiály použité při výrobě těchto nástrojů snesou standardní i bleskovou (flash) sterilizaci párou.

VAROVÁNÍ: Tyto nástroje se NEDODÁVÁJÍ sterilní. Před každým použitím je nutné je řádně vyčistit a sterilizovat.

VAROVÁNÍ: NESTERILIZUJTE nástroje jinou metodou než sterilizací párou. Při použití jiné metody sterilizace může dojít k poškození některých částí.

VAROVÁNÍ: Po použití a před čištěním je nutné z rukojeti sejmut rotátor. K sejmutí rotátoru z rukojeti je nutné vyvinout větší sílu než při jeho nasazení.

9. POKYNY K POUŽITÍ

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE v následujících případech:

- pokud spadla, je poškozena nebo s ní bylo jakkoli chybně zacházeno;
- uplynula její doba expirace;
- je porušeno zapečetění obalu;
- výrobní číslo na štítku neodpovídá číslu na štítku na nádobce.

9.1 Proškolení lékaře

Implantace protetické srdeční chlopně On-X nevyžaduje žádné zvláštní školení. Techniky implantace této protetické srdeční chlopně jsou podobné jako techniky používané pro jiné mechanické náhrady srdeční chlopně.

9.2 Sterilizace a resterilizace

Protetická srdeční chlopeň On-X se dodává sterilní. Pokud uplyne doba expirace nebo pokud je po vyjmutí z vnější krabice poškozena nádobka s chlopní nebo porušena sterilní bariéra, chlopeň nepoužívejte. Zavolejte do zákaznického servisu společnosti On-XLTI a sjednejte vrácení chlopně a její výměnu.

VAROVÁNÍ: Pokud chlopeň během chirurgického zákroku vyjmete z nádoby, ale nepoužijete ji, nesmí se znovu vložit do obalu ani resterilizovat. V takové situaci je nutné chlopeň vrátit společnosti On-XLTI. Před vrácením jakéhokoli výrobku zavolejte do zákaznického servisu.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X neresterilizujte.

9.3 Pokyny pro manipulaci a přípravu

UPOZORNĚNÍ: S protetickou chlopní manipulujte pouze pomocí nástrojů On-X od společnosti On-XLTI. Při výběru velikosti chlopně používejte pouze měrky pro protetickou srdeční chlopeň On-X, které vyrábí společnost On-XLTI. Použijete-li jiné měrky, můžete zvolit nesprávnou chlopeň.

UPOZORNĚNÍ: Ploch chlopně zhotovených z uhlíku se nedotýkejte rukavicemi ani žádnými kovovými či abrazivními nástroji. Mohlo by dojít k poškození povrchu chlopně nepostřehnutelnému pouhým okem a následně k urychlené strukturální dysfunkci chlopně, odpadnutí listu nebo ke vzniku ložiska umožňujícího tvorbu trombů.

UPOZORNĚNÍ: Dávejte pozor, ať protetickou chlopeň nepoškodíte působením nadměrné síly na prstenec nebo listy chlopně.

Obíhající sestra

1. Zkontrolujte datum expirace na vnější krabici.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud uplynula její doba expirace. Pokud chlopeň nepoužijete, její plastová nádobka je nepoškozená a uplynula doba expirace její sterility, vraťte chlopeň společnosti On-XLTI.

2. Vyjměte nádobku s chlopní v obalu z vnější krabice. Prohlédněte nádobku, zda není poškozená.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud spadla, je poškozená nebo s ní bylo nesprávně zacházeno. Zjistíte-li jakékoli poškození, použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

3. Vyplňte registrační štítek implantátu tak obsáhle, jak to místní předpisy umožňují, a zašlete jej co nejdříve společnosti On-XLTI. Díky tomu bude možné začlenit pacienta do sledovací databáze, což může být důležité z hlediska budoucích upozornění týkajících se chlopně. Kartu pacienta dejte pacientovi nebo ji uložte mezi záznamy pacienta.

4. Otevřete vnější nádobku

Postup otevření uzávěru vnější nádobky: Otočte uzávěr proti směru hodinových ručiček až nadoraz a poté uzávěr z nádobky sejměte (obrázek 7a).

Sloupněte uzávěr z materiálu Tyvek®: Uchopte slupovací roh uzávěru a stáhněte směrem dozadu ke středu nádobky (obrázek 8a). Pokračujte a zcela sloupněte celý uzávěr z nádobky.

5. Instrumentářka může vyjmout sterilní vnitřní nádobku z vnější nádobky opatrným vytažením za pásek na horní části vnitřní nádobky (obrázek 7b nebo 8a). Poté položí vnitřní nádobku na nástrojové plato. Vnitřní nádobku lze též umístit do sterilního pole tak, že opatrně podržíte vnější nádobku těsně nad sterilním polem (obrázek 7c nebo 8a) a jejím pozvolným převrácením necháte vnitřní nádobku vyklouznout do sterilního pole.

Instrumentářka/Chirurg:

1. Zkontrolujte zapečetění vnitřní nádobky.

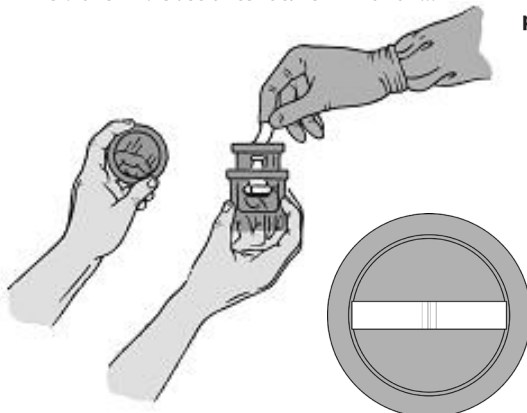
VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud je zapečetění obalu porušené. Pokud je zapečetění porušené, použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

Šroubovací uzávěr

Obrázek 7a Šroubovací vnější uzávěr



Obrázek 7b Odstraňte zatažením za roh...



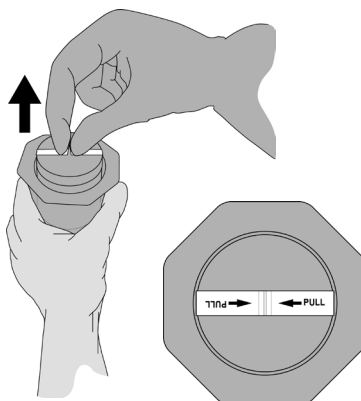
Obrázek 7c ... nebo převraťte nad sterilním polem

**Slupovací uzávěr**

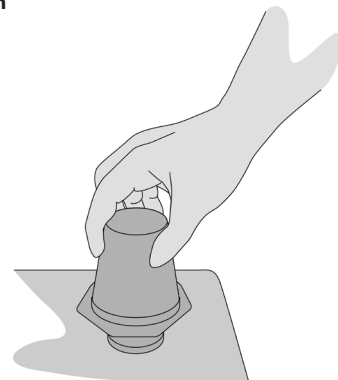
Obrázek 8a Slupovací vnější uzávěr



Obrázek 8b. Odstraňte zatažením za roh...



Obrázek 8c. ... nebo převraťte nad sterilním polem



- Otevřete vnitřní nádobku pozvolným otočením uzávěru tak, abyste přetrhli zapečetění (obrázek 9), a poté uzávěr zvedněte.
- Zatlačte konec rukojeti do otvoru v držáku chlopně, dokud řádně nezaklapne na příslušné místo (obrázek 10). Pomalu vyjměte chlopeň z nádoby a destičku držáku vysuňte z držáku.

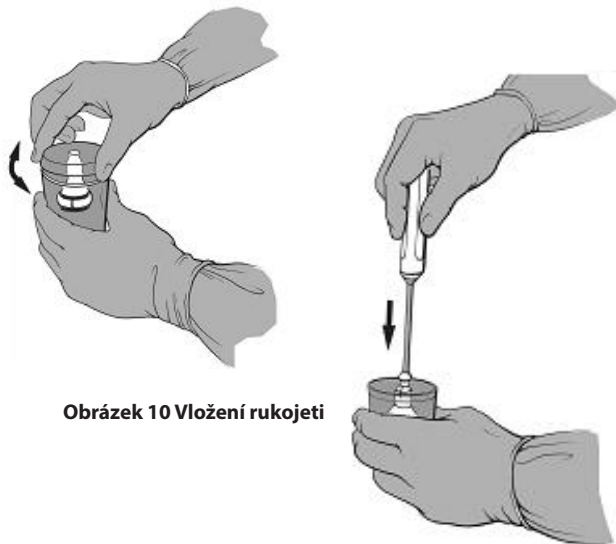
Opatrně a lehkým úchopem v rukavicích uchopte našivací manžetu a pozvolna pootočte rukojetí oběma směry. Chlopeň by se měla v našivací manžetě volně otáčet. Zakončete zkušební otáčení tak, aby osa otáčení listů byla v rovině s orientační značkou.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud se chlopeň v prstenci volně neotáčí. Použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

- Zkontrolujte, zda výrobní číslo na štítku souhlasí s číslem na štítku vnější nádoby.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud výrobní číslo na štítku nesouhlasí s číslem na štítku nádoby. Použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

Obrázek 9 Otevření vnitřní nádoby



Obrázek 10 Vložení rukojeti

- Štítek s výrobním číslem odstraňte přeříznutím stehu, který jej přidržuje na chlopní. Dle potřeby lze pomocí štítku ihned po jeho sejmutí standardními technikami kultivace zkontrolovat sterilitu.
- Chlopeň je nyní připravena k implantaci. V zájmu snazšího umístění během implantace lze dílek rukojeti ohnout tak, že rukojeť uchopíte za konec rukojeti a konec dílku a následně ohnete. Nedotýkejte se chlopně.

VAROVÁNÍ: NEPOUŽÍVEJTE chlopeň jako páku při ohýbání rukojeti. Mohli byste chlopeň poškodit a způsobit mechanickou závadu.

9.4 Implantace prostředku

VAROVÁNÍ: Veškeré pomocné nástroje je nutné před použitím vyčistit a sterilizovat podle pokynů přiložených k danému nástroji.

Určení velikosti

Velikost anulu určíte pouze pomocí měrek pro protetickou srdeční chlopeň On-X. Měrky mají válcovité a kuželovité koncovky a koncovku s aortální replikou. Výběr měrky vám usnadní tabulka 2.

Válcovité měrky odpovídají velikosti chlopně o průměru 19 až 25 mm. Kuželovité měrky odpovídají velikosti chlopně o průměru 27/29 a 31/33 mm. Tyto druhy měrek lze použít pro aortální i mitrální chlopně.

Správná velikost chlopně se určuje tak, že měrka má pohodlně, ne těsně, zapadnout do anulu. Po dosažení dané pozice určete dle označení měrky odpovídající velikosti chlopně. Mitrální protetické srdeční chlopně On-X v provedení Conform-X lze použít tehdy, pokud rozměr pohodlného dosednutí dosahuje velikosti 25 až 33.

Měrky s aortální replikou jsou dodávány pro všechny velikosti aortální chlopně. Pomocí měrek s aortální replikou se v případě aortální chlopně o velikosti 19 až 25 mm ověřuje, zda je aortální chlopeň v anulu správně usazena a nedošlo k zablokování koronárních tepen. Aortální chlopně o velikosti 19 až 25 mm v provedení se standardní nebo anatomickou našivací manžetou a s našivací manžetou Conform-X mají dosednout v anulu tak, že vnější část nálevkovitého hrdla z uhlíku spočívá v anulu a našivací manžeta je v intra-supraanulární pozici (obrázek 11).

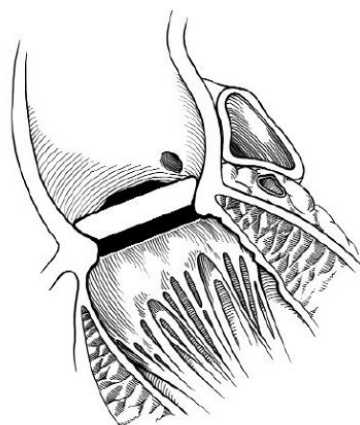
VAROVÁNÍ: NEDIMENZUJTE našivací manžetu aortální chlopně o velikosti 19 až 25 mm tak, aby dosedla dovnitř anulu.

Provedení aortální chlopně o velikosti 27/29 se standardní nebo anatomickou našivací manžetou i s našivací manžetou Conform-X umožňuje její vložení do intraanulárního umístění, přičemž součástí dodávky je měrka s replikou, která toto umístění vymodeluje.

Všechny mitrální chlopně včetně mitrální protetické srdeční chlopně On-X v provedení Conform-X jsou určeny pro supraanulární umístění (obrázek 12).

UPOZORNĚNÍ: Nevybírejte příliš velkou chlopeň, protože by mohlo dojít k narušení její funkčnosti.

Obrázek 11 Měrky s aortální replikou pro ověření aortální chlopně



9.5 Techniky šití

Techniky šití se liší podle preferencí implantujícího chirurga a stavu pacienta. Aortální chlopeň je zkonstruována tak, aby tkáňový anulus dosedl na rozšířenou část prstence. Podle obecné shody mezi chirurgy lze nejlepší konformace anulu a vnějšího povrchu rozšířené části prstence dosáhnout nevertujícím přerušovaným matracovým stehem, s podložkami nebo bez nich.

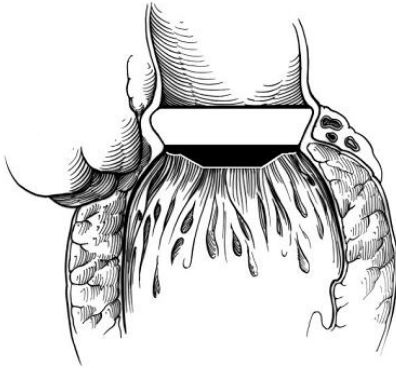
Mitrální chlopně se obecně implantují za využití matracové evertující techniky šití, s podložkami či bez nich, ačkoli byly také úspěšně použity neevertující a pokračovací techniky šití.

UPOZORNĚNÍ: Při usazování chlopně zajistěte, aby pohybu listů nebránil šicí materiál nebo anatomické struktury. Díky možnosti otáčet chlopní se lze snadněji vyhnout neobvyklé zbytkové patologii, která by mohla překážet listům v pohybu.

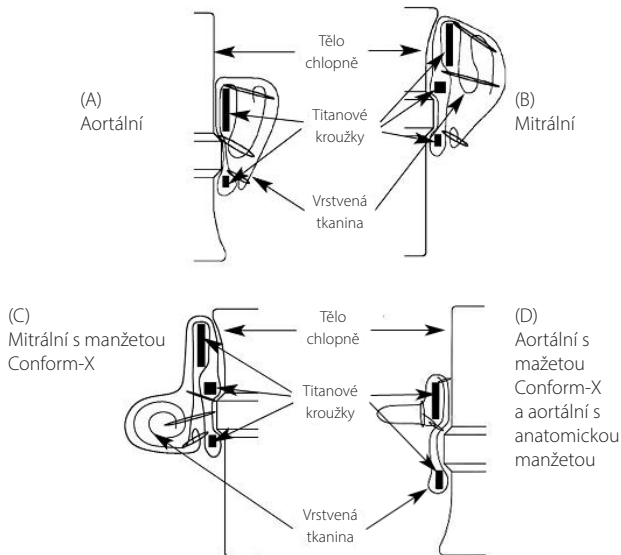
Stehy by měly procházet středem našivací manžety. Díky tomu našivací manžeta zůstane flexibilní a přizpůsobí se anulu. Zamezíte tak rovněž styku jehly s titanovými kroužky na našivací manžetě (obrázek 13). K usnadnění umístění stehů lze využít orientační značky na našivací manžetě.

UPOZORNĚNÍ: V případě anatomické našivací manžety musí být stehy u všech tří komisur chlopně umístěny na úrovni tří orientačních značek na našivací manžetě.

Obrázek 12 Umístění chlopně v supraanulární poloze



Obrázek 13 Průřezy našivací manžety

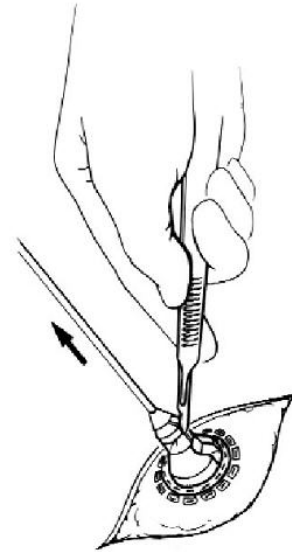


Po umístění všech stehů se chlopeň posune do anulu a stehy se utáhnou. U aortálních chlopní doporučujeme uvázat první 3 uzly ve stejné vzájemné vzdálenosti uprostřed mezi komisurami, abyste stabilizovali chlopeň v anulu. Vyjměte držák z chlopně opatrným přeřezáním přidržovacího stehu podle znázornění na obrázku 14. Poté držák chlopně pomocí násady pozvolna zvedněte a vyjměte z chlopně.

VAROVÁNÍ: NEPOKOUŠEJTE se držák chlopně po vyjmutí znovu zasunout do chlopně. Pro aortální a mitrální chlopně se používají jednosměrné držáky chlopně pro každý typ chlopně. (Obrázek 2.)

UPOZORNĚNÍ: Konce nití zkratěte, aby nedošlo k možnému narušení pohybu listů.

Obrázek 14 Odstranění držáku chlopně



9.6 Posouzení pohybu listu a otáčení chlopně

Test pohyblivosti listů

Jakmile je chlopeň na místě, je nutné vyzkoušet volný pohyb listů. Vyzkoušejte pohyblivost listů pomocí sondy rotátoru nebo samostatné sondy pro kontrolu listů. Jemným pohybem ověřte, zda se listy volně otevírají a zavírají.

VAROVÁNÍ: Pohyblivost listů zkoušejte pouze pomocí samostatné sondy pro kontrolu listů On-X nebo pomocí sondy na konci rotátoru, které vyrábí společnost On-XLTl.

Otáčení

Pokud se listy volně nepohybují, opatrně otáčejte chlopní v obou směrech, dokud nedosáhne polohy, ve které nedochází k narušování pohybu listů.

UPOZORNĚNÍ: Neotáčejte chlopní, pokud zjistíte jakýkoli výrazný odpor vůči otáčení. Krouticí moment potřebný k otáčení chlopně in situ by měl být přibližně stejný jako krouticí moment potřebný k vyzkoušení otáčení před implantací. Pokud je k otáčení potřebný znatelně větší krouticí moment, otáčení přerušete. Pokud je nutné chlopní otočit a nelze to provést, chlopeň vyjměte.

Rotátor lze použít s přípevněnou rukojetí či bez ní. Podle potřeby připojte rukojeť k rotátoru vložením konce rukojeti do otvoru v konci rukojeti rotátoru tak, aby pevně zaklapl na místo.

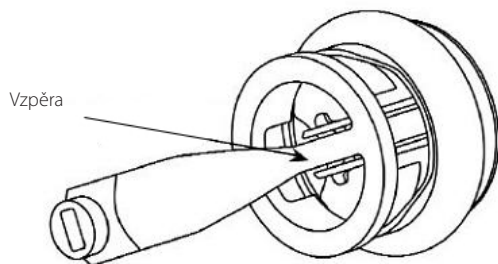
VAROVÁNÍ: K otáčení chlopní in situ používejte výhradně rotátor On-X od společnosti On-XLT. Použijte pouze rotátor odpovídající velikosti. Použijete-li rotátor nesprávné velikosti, může dojít k poškození chlopně.

Rotátor podržte tak, aby sonda pro kontrolu listů směřovala mezi listy a vzpěra byla orientována ve směru otáčení listů chlopně, a pak rotátor opatrně vsuňte do chlopně tak, aby dosedl volně na místo (obrázek 15).

UPOZORNĚNÍ: Při vkládání rotátoru byste neměli pociťovat odpor. Pokud pociťujete odpor, přerušete vkládání, vyjměte rotátor a znovu jej před opětovným vložením zarovnejte do správné polohy.

Po pootočení chlopně znovu vyzkoušejte pohyb listů. Pokud nelze listy volně pohybovat, chlopeň vyjměte.

Obrázek 15 Vložení rotátoru chlopně



9.7 Natočení chlopně

Aortální:

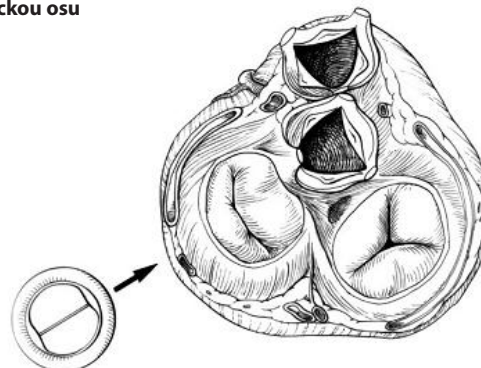
Na základě klinických studií nebyla pro aortální protetikou srdeční chlopeň On-X v provedení se standardní nebo anatomickou našivací manžetou či manžetou Conform-X stanovena žádná upřednostňovaná orientace.

UPOZORNĚNÍ: Po implantaci chlopně vizuálně zkontrolujte, zda nezasahuje do prostoru ústí koronárních cév.

Mitrální:

Odborná literatura doporučuje umístit osu otáčení mitrální chlopně kolmo k anatomické poloze. Viz obrázek 16.

Obrázek 16 Osa otáčení listů mitrální chlopně umístěna kolmo na anatomickou osu



Mitrální se standardní manžetou a mitrální s manžetou Conform-X

10. POOPERAČNÍ INFORMACE

10.1 Kompatibilita se zobrazováním magnetickou rezonancí (MRI)

*Poznámka: Následující zjištění ohledně MRI se vztahují na všechny velikosti protetiké srdeční chlopně On-X a konfigurace našivací manžety.

Bezpečné z hlediska MR při dodržení stanovených podmínek:



Bylo zjištěno, že protetiká srdeční chlopeň On-X, konkrétně protetiká mitrální srdeční chlopeň v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm*, je kompatibilní s magnetickou rezonancí při dodržení podmínek stanovených v normě ASTM (American Society for Testing and Materials) International č. F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment (Standardní postup pro značení zdravotnických prostředků a jiných předmětů pro bezpečnost v prostředí magnetické rezonance). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pensylvánie, USA.

Neklinické zkoušky prokázaly, že protetiká mitrální srdeční chlopeň On-X v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm je při dodržení stanovených podmínek kompatibilní s MR. Pacienti s tímto prostředkem lze bezpečně snímkovat pomocí MRI, pokud jsou splněny tyto podmínky:

Statické magnetické pole:

- statické magnetické pole o intenzitě 3 T nebo méně,
- maximální prostorový gradient magnetického pole 720 gaussů/cm nebo méně.

Zahřátí v prostředí MR:

Při neklinických zkouškách došlo u protetiké srdeční chlopně On-X, konkrétně u protetiké mitrální srdeční chlopně v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm k následujícímu zvýšení teploty během 15minutového snímkování pomocí MRI (tj. na jednu pulzní sekvenci) za použití systému MR s intenzitou magnetického pole 3 T (3 Tesla / 128 MHz, Excite, HDx, software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA):

Nejvyšší změna teploty +1,6 °C.

Experimenty s protetikou mitrální srdeční chlopní On-X v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm týkající se zahřívání v souvislosti s MRI při intenzitě magnetického pole 3 T za použití kombinované vysílací/přijímací tělové VF cívky na systému MR při uváděné průměrné hodnotě SAR pro celé tělo ve výši 2,9 W/kg (tj. související s kalorimetricky naměřenou průměrnou hodnotou pro celé tělo dosahující 2,7 W/kg), ukázaly, že největší zahřátí, k němuž došlo v souvislosti s těmito konkrétními podmínkami, bylo rovno nebo nižší než +1,6 °C.

Informace o artefaktech:

Kvalita zobrazení MRI může být horší, pokud oblast zájmu leží přesně ve stejné oblasti nebo poměrně blízko k umístění protězy mitrální srdeční chlopně On-X v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm. Proto může být nezbytná optimalizace parametrů zobrazování MRI, aby se kompenzovala přítomnost tohoto prostředí.

Pulzní sekvence	Velikost oblasti ztráty signálu (mm ²)	Orientace roviny
T1-SE	1 090	Rovnoběžná
T1-SE	686	Kolmá
GRE	1 478	Rovnoběžná
GRE	1 014	Kolmá

10.2 Vrácení zboží

Před vrácením výrobku je nutné získat souhlas od zákaznického servisu společnosti On-XLTI. Veškeré dotazy týkající se chlopně nebo souhlasu s vrácením výrobku směřujte na zákaznický servis.

Prostředky jsou předmětem licencí v USA pod patentovými čísly 5308361; 5137532; 5545216; 5772694; 5641324; 5908452; 5284676; 5305554; 5328713, 5332337; 5336259; 5514410; 5677061; 6096075; sériové číslo 09/010449 povoleno; sériové číslo 09/224816 povoleno; a jiných zatím neschválených povolení a podaných patentů.

11. ÚDAJE PACIENTA

11.1 Registrace pacienta

Každé balení chlopně obsahuje kartu pacienta a registrační štítek implantátu. Společnost On-XLTI požaduje okamžité vyplnění registračního štítku implantátu a odeslání jeho kopie zákaznickému servisu společnosti On-XLTI. U vícenásobných implantací chlopně vyplňte štítek pro každou chlopeň. Společnost On-XLTI použije tyto údaje k upozorňování a usnadnění procesu doplňování zásob v nemocnici. Veškeré údaje pacienta zůstávají přísně důvěrné a poskytnutí osobních údajů, podle nichž lze pacienta identifikovat, je možné odmítnout, pokud to zákon povoluje.

11.2 Karta pacienta

S každou protetikou chlopní se dodává karta pacienta. Pacientům je nutné doporučit, aby kartu vyplnili a nosili ji vždy u sebe.

11.3 Informační brožura pro pacienta

Společnost On-XLTI sestavila pro pacienty informační brožuru, kterou lékaři mohou předat pacientovi před jeho propuštěním z nemocnice. Výtisky této brožury jsou k dispozici na požádání u obchodního zástupce společnosti On-XLTI.

12. ODMÍTNUTÍ ZÁRUK

Vzhledem k výše uvedeným komplikacím, které mohou při použití libovolné protetiké srdeční chlopně nastat, a také vzhledem k výše uvedeným možnostem poškození před implantací, před ní i během ní, ručí společnost On-XLTI pouze za to, že výrobek vyhovuje standardním specifikacím společnosti On-XLTI. Společnost On-XLTI neposkytuje žádné jiné záruky ohledně funkce používaného výrobku a nepřebírá žádné riziko v důsledku použití tohoto výrobku. Veškeré riziko spojené s použitím výrobku nese kupující. Společnost On-XLTI odmítá v souvislosti s výrobkem veškeré ostatní záruky, vyjádřené i předpokládané, včetně záruk týkajících se obchodovatelnosti výrobku či jeho vhodnosti k určitému účelu. Společnost On-XLTI nezodpovídá za žádnou přímou, zvláštní, náhodnou nebo související ztrátu, škodu nebo výdaje spojené s použitím výrobku. Žádná osoba nemá oprávnění měnit tyto podmínky nebo zavázat společnost On-XLTI k dodatečné zodpovědnosti nebo záruce v souvislosti s použitím tohoto výrobku.

PŘÍLOHA A

Klinické údaje podle požadavků FDA (USA)

1. NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

V evropské klinické studii před uvedením prostředku na trh bylo celkem 184 aortálních protetických srdečních chlopní On-X implantováno 184 pacientům na 11 pracovištích. Střední doba sledování byla 2,2 roku (rozpětí 0 až 4,0 roky). Celková doba sledování činila 411,8 pacientoroku. V mitrálním umístění bylo implantováno 229 chlopní 229 pacientům na 16 pracovištích. Střední doba sledování chlopní v mitrálním umístění byla 1,8 roku (rozpětí 0 až 4,5 roku). Celková doba sledování činila 417,9 pacientoroku.

U pacientů s aortální chlopní došlo během studie celkem k 7 úmrtím, z nichž 2 byla charakterizována jako související s chlopní. Příčinou úmrtí souvisejících s aortální chlopní byla časná tromboembolie (1 pacient) a náhlé nevysvětlené úmrtí (1 pacient). U pacientů s mitrální chlopní došlo během studie k 18 úmrtím, z nichž 3 byla charakterizována jako související s chlopní. Příčinou úmrtí souvisejících s mitrální chlopní bylo časné nekontrolovatelné krvácení (1 pacient) a náhlé nevysvětlené úmrtí (2 pacienti).

1.1 Zjištěné nežádoucí příhody

V klinické studii byly hlášeny nežádoucí příhody, které jsou shrnuty v tabulce 3 a tabulce 4.

2. KLINICKÉ STUDIE

2.1 Klinická hodnocení před uvedením na trh

Cílem klinických hodnocení protetických srdečních chlopní On-X před jejich uvedením na trh bylo zkoumat bezpečnost a účinnost chlopně při náhradě aortálních a mitrálních chlopní. V rámci mezinárodní, multicentrické, prospektivní a nerandomizované studie s retrospektivními kontrolami byli v letech 1996 až 2000 v 11 střediscích zaregistrováni pacienti, jejichž léčba vyžadovala izolovanou náhradu aortální srdeční chlopně. Pacienti, jejichž léčba vyžadovala izolovanou náhradu mitrální srdeční chlopně, byli v letech 1996 až 2001 na 16 pracovištích zařazeni do mezinárodní, multicentrické, prospektivní, nerandomizované studie s retrospektivními kontrolami.

Aortální kohorta zahrnovala 184 pacientů (121 mužů, 63 žen) ve věku 20 až 80 let (střední věk 60,2 roku). Kumulativní sledování bylo prováděno po dobu 411,8 pacientoroku se střední délkou sledování 2,2 roku (SO = 0,8 roku, rozpětí = 0 až 4,0 roku). Mitrální kohorta zahrnovala 229 pacientů (86 mužů, 143 žen) ve věku 21 až 78 let (střední věk 59,2 roku). Kumulativní sledování bylo prováděno po dobu 417,9 pacientoroku se střední délkou sledování 1,8 roku (SO = 1,3 roku, rozpětí = 0 až 4,5 roku). V tabulkách 5 a 6 jsou uvedena předoperační a operační demografická data pacientů. V grafu 1 je uveden počet pacientů s implantátem a doba sledování. V tabulce 7 jsou uvedeny údaje o implantaci z hlediska velikosti chlopně, včetně počtu pacientů s implantátem a počtu pacientoroků.

Cílovými ukazateli bezpečnosti zaznamenávanými při studiích byly komplikace; pomocí rozborů krve se ověřovala absence či přítomnost určitých komplikací. Výsledky z hlediska bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4. Cílovými ukazateli účinnosti byla klasifikace podle asociace New York Heart Association (NYHA) a echokardiografické vyhodnocení. Údaje ke klasifikaci podle NYHA a údaje získané vyšetřením krve byly zjišťovány před operací, během operace a po operaci po 3 až 6 měsících, po jednom roce a později jednou za rok. Hemodynamické údaje byly zjištěny při propuštění pacienta a po jednom roce. Tyto výsledky z hlediska účinnosti jsou uvedeny v tabulkách 8 a 9.

2.2 Klinická studie nižší cílené antikoagulace provedená po uvedení na trh

Cílem prospektivní randomizované klinické studie antikoagulační terapie On-X (PROACT) bylo vyhodnotit, zda je bezpečné a účinné léčit pacienty, jimž byla implantována protetická srdeční chlopně On-X, méně agresivní antikoagulační terapií než tou, kterou v současné době doporučují American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) nebo pokyny American College of Chest Physicians (ACCP) pro pacienty, kterým je implantována dvoulistá mechanická náhrada chlopně. První kohorta, u níž proběhlo zařazení do studie a analýza, byla použita pro srovnání standardní koagulační léčby s cílovou hodnotou mezinárodního normalizovaného poměru (INR) 1,5 až 2,0 u vysoce rizikových pacientů, u nichž je nutná náhrada aortální chlopně (AVR).

Koncepce studie a výběr pacientů

Vysoce rizikové rameno AVR studie PROACT bylo prospektivní, randomizované, nezaslepené, kontrolované klinické hodnocení, které srovnávalo výsledky po náhradě aortální chlopně chlopní On-X. Jednalo se o multicentrické klinické hodnocení, jehož se účastnilo 36 center v Severní Americe; 35 center se nacházelo v USA a 1 centrum v Kanadě. Do této kohorty pro AVR u pacientů ohrožených vysokým rizikem trombózy chlopně a tromboembolie bylo získáno celkem 425 pacientů. Zařazování do klinického hodnocení bylo zahájeno v červnu 2006 a u vysoce rizikové skupiny s AVR bylo uzavřeno v říjnu 2009. Pro tuto zprávu byly k dispozici údaje k 1. září 2014. Primárními cílovými ukazateli byl výskyt trombózy chlopně, tromboembolie, krvácení, reoperací, explantací a úmrtí ze všech příčin a mortalita související s chlopní tak, jak jsou definovány pokyny Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) pro studie chlopní. Měla být hodnocena non-inferiorita 2 skupin prostřednictvím kombinace výskytu trombózy chlopně, tromboembolie a krvácení a 1,5% hranice non-inferiority (absolutní). Odhad velikosti vzorku byl stanoven pomocí jednostranného proportion testu s chybou 1. typu 0,05 a silou 80 % pro testování hypotézy non-inferiority.

Kritéria pro zařazení pacientů do studie

Kritéria pro zařazení pacientů do studie byla následující:

1. pacienti s klinickou indikací izolované náhrady aortální chlopně (AVR);
2. pacienti s následujícími onemocněními, kvůli nimž patří do vysoce rizikové skupiny: chronická fibrilace síní, ejekční frakce levé komory < 30 %, zvětšená levá síň > 50 mm v průměru, spontánní echokardiografické kontrasty v levé síni, vaskulární patologické jevy, neurologické příhody, hyperkoagulabilita (definovaná níže), aneurysma levé či pravé komory, nedostatečná odpověď trombocytů na aspirin nebo klopidogrel a ženy, jimž je podávána estrogenová substituční terapie;
3. konkomitantní chirurgický zákrok na srdci, včetně aortokoronárního bypassu, plastiky mitrální či trikuspidální chlopně, náhrady ascendentní aorty a kryoablace plicních žil (metoda MAZE), byl povolen;
4. dospělí pacienti (staří nejméně 18 let).

Kritéria pro vyloučení pacientů ze studie

Kritéria pro vyloučení pacientů ze studie byla následující:

1. náhrada chlopně v pravé části srdce;
2. dvojitá náhrada chlopně (aortální plus mitrální);
3. pacienti s aktivní endokarditidou v okamžiku implantace;
4. předchozí potvrzená tromboembolická příhoda nebo tromboflebitida vzniklá nebo léčená během posledního roku před zařazením do studie nebo podezření na ně;
5. pacienti, jejichž zdravotní stav je akutní.

Hyperkoagulabilita u pacientů s AVR byla definována dále uvedenými krevními testy provedenými předoperačně a před zahájením léčby warfarinem: rezistence na aktivovaný protein C (mutace faktoru V Leiden), protrombinová mutace, aktivita antitrombinu III, aktivita proteinu C, aktivita proteinu S, aktivita faktoru VIII a LDL cholesterol. Rezistence na aspirin nebo klopidogrel u pacientů s AVR byla definována z výsledků klinických laboratorních testů: 11-dehydro-tromboxanu B2 v moči (později změněno na tomboxan A2 v krvi) pro aspirin a inhibice P2Y12 pro klopidogrel.

Randomizace do testované a kontrolní skupiny

Všichni pacienti dostávali po dobu prvních 3 měsíců po chirurgickém zákroku obvyklý warfarin s cílovým INR 2,0 až 3,0 plus aspirin v dávce 81 mg denně. 90 dnů po chirurgickém zákroku byla provedena randomizace prostřednictvím standardního randomizačního algoritmu Mersenne Twister za použití online randomizačního modulu.

Testovaná skupina: Po dobu prvních 3 měsíců po chirurgickém zákroku byl užíván warfarin při cílovém INR 2,0 až 3,0 spolu s aspirinem v dávce 81 mg/den. Po uplynutí 3 měsíců byla dávka warfarinu snížena na cílovou hodnotu INR 1,5 až 2,0 a zároveň byl dál podáván aspirin v dávce 81 mg/den.

Kontrolní skupina: Pooperačně byl po celou dobu studie užíván warfarin při cílovém INR 2,0 až 3,0 spolu s aspirinem v dávce 81 mg/den.

Jákýkoli pacient v testované skupině, u něhož došlo k tromboembolické příhodě, byl převeden na standardní antikoagulační terapii (INR, 2,0 - 3,0 plus aspirin v dávce 81 mg/den), i když takoví pacienti zůstali v testované skupině podle ITI (intention-to-treat).

Primární cílové ukazatele

Primární cílové ukazatele zahrnovaly příhody ve formě rozsáhlého krvácení, mírného krvácení, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), ischemickou cévní mozkovou příhodou, periferní tromboembolii, trombozou chlopně, kombinaci těchto příhod, reoperaci, explantaci a mortalitu ze všech příčin a mortalitu související s chlopní.

Sekundární cílové ukazatele

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly endokarditidu, hemolýzu, hemolytickou anémii, paravalvulární leak, strukturální a nestrukturální dysfunkci, pooperační funkční třídu podle New York Heart Association a echokardiografickou hemodynamiku (vrcholový gradient, střední gradient, efektivní plochu ústí a valvulární regurgitaci).

Schéma následného sledování

Pacienti byli sledováni formou návštěv na pracovištích provádějících studii za 3 měsíce, 6 měsíců a 1 rok po provedení chirurgického zákroku a poté jednou ročně po dobu 2 až 5 let a maximálně 8 let po zákroku. Cílem bylo získat nezbytných 800 pacientoroků stanovených úřadem FDA. Při těchto návštěvách bylo provedeno elektrokardiografické nebo echokardiografické vyšetření podle požadavků protokolu a podle klinické indikace. Všichni pacienti, jimž byla aplikována udržovací léčba warfarinem, byli sledováni prostřednictvím domácího testování INR jednou týdně pomocí centrální telefonické nebo online databáze. Období následného sledování skončilo 1. září 2014 a absolvovalo ho 98 % pacientů.

Management INR

Všichni pacienti při randomizaci obdrželi domácí monitor INR. Kontrola INR byla prováděna pomocí testování v domácím prostředí jednou týdně. Dávky warfarinu byly upraveny klinickými pracovníky tak, aby byla minimalizována variabilita INR a maximalizován čas v cílovém rozmezí INR. Dodržování domácího monitorování bylo zjišťováno frekvencí testů prováděných každý měsíc.

Statistická analýza

Deskriptivní statistické údaje, včetně střední a směrodatné odchylky, byly vykazovány pro numerická měření. Časné nežádoucí příhody byly příhody, které nastaly před randomizací a byly vypočteny v procentech. Výskyt pozdních (porandomizačních) linearizovaných nežádoucích příhod v %/pacientorok byl vypočten na základě bezpečnosti u populace, která zahrnovala všechny pacienty, jimž byla podána alespoň 1 dávka hodnoceného léčivého přípravku. Křivky metodou Kaplan-Meier byly vypočteny pro údaje doby do příhody, a to od okamžiku randomizace do první příhody. Analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru Statistical Analysis Systems, verze 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

VÝSLEDKY

Od června 2006 do října 2009 bylo 425 pacientů zařazeno do vysoce rizikového ramena AVR klinického hodnocení PROACT. Z těchto 425 pacientů bylo 185 randomizováno po 3 měsících od chirurgického výkonu do testované skupiny a 190 bylo randomizováno do kontrolní skupiny. Délka období následného sledování činila ke dni 1. září 2014 průměrně 3,82 roku (878,6 pacientoroku u kontrolní skupiny a 766,2 pacientoroku u testované skupiny). Zbývajících 50 pacientů bylo z klinického hodnocení vyřazeno před randomizací z dále uvedených důvodů: úmrtí (n = 8), vyřazení pro nežádoucí příhodu podle protokolu (n = 10), provedení jiného nebo žádného chirurgického výkonu (n = 14), odstoupení pacienta nebo vyřazení pacienta lékařem (n = 11), vyřazení na základě vylučovacích kritérií protokolu (n = 3), vynětí implantátu (n = 1) a ztráta pro následné sledování (n = 3). Střední věk při chirurgickém zákroku byl $55,8 \pm 12,0$ let (rozmezí 22–85 let) u kontrolní skupiny a $54,1 \pm 13,0$ let (rozmezí 20–83 let) u testované skupiny ($p = 0,187$). V kontrolních skupině bylo 81 % pacientů mužů a v testované skupině to bylo 80 % ($p = 0,898$).

Výsledky srovnání patologických rysů přírodních chlopní, chlopněných lézí, předoperační funkční klasifikace dle NYHA (New York Heart Association), klinických rizikových faktorů a abnormálních výsledků laboratorních testů mezi těmito 2 skupinami jsou uvedeny v tabulce 10. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

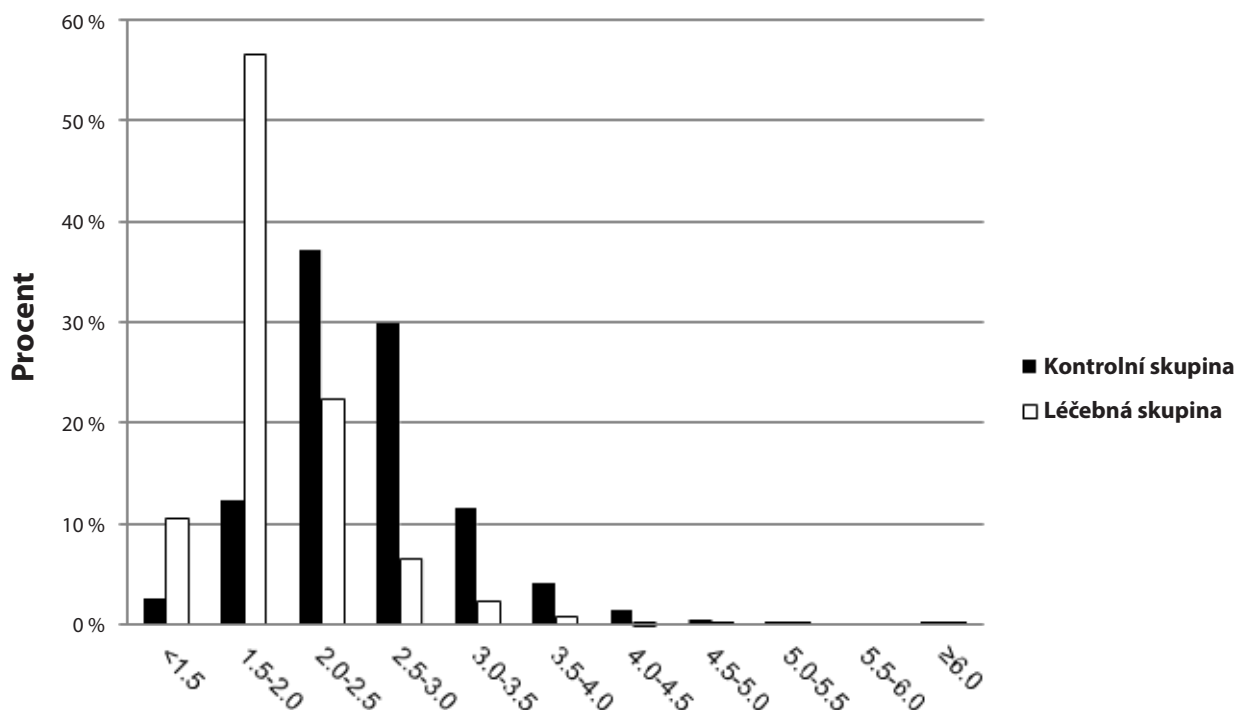
U pacientů se mělo za to, že minimálně splňují stanovené požadavky, pokud byly testy prováděny alespoň dvakrát za měsíc, což je přibližně dvakrát větší frekvence než u klasického monitorování INR v klinické ambulanci. U pacientů se mělo za to, že zcela splňují stanovené požadavky, pokud byla frekvence jejich testů alespoň dvakrát až třikrát za měsíc. Při ideálním monitorování v domácím prostředí by průměrný interval mezi testy byl 7 dní. V prezentované studii byl průměrný interval mezi testy u obou skupin 9 dní. Více než 80 % pacientů minimálně splňovalo postupy monitorování v domácím prostředí, >20 % je splňovalo ideálně a 96 % všech pacientů se pokusilo provést domácí test alespoň jednou. A konečně 4 % pacientů úplně odmítlo monitorování INR v domácím prostředí a monitorování prováděli jejich místní lékaři při klinických návštěvách. Střední hodnota INR byla $1,89 \pm 0,49$ (medián 1,80) u testovaných pacientů (cílové rozmezí 1,5–2,0) a $2,50 \pm 0,63$ (medián 2,40) u kontrolních pacientů (cílové rozmezí 2,0–3,0).

Na obrázku 17 je znázorněno rozdělení měření INR podle skupin, které dokládá nižší hladiny v testované skupině. Procento měření INR v cílovém rozmezí bylo 64,1 % u testované skupiny a 70,4 % u kontrolní skupiny. Procento testované skupiny v rámci stanoveného rozmezí bylo podobné jako u kontrolní skupiny, a to i přes užší cílové rozmezí. Střední hodnota INR a medián INR byly ve stanoveném rozmezí u obou skupin. Procento měření >3,0 nebo <1,5 bylo 17,3 % v kontrolní skupině a 13,5 % v testované skupině.

Výsledky primárních cílových ukazatelů ve formě příhod jsou prezentovány v tabulce 11. Linearizovaný výskyt pozdních příhod ukázal, že u testované skupiny došlo k menšímu výskytu příhod ve formě rozsáhlého i mírného krvácení.

Výskyt trombotických příhod byl u obou skupin obdobný. Rozdíl v příhodách ve formě krvácení u obou skupin byl znatelně ve prospěch testované skupiny. I míra mortality v obou skupinách byla podobná; míra výskytu dalších sekundárních příhod souvisejících s chlopní, které nejsou znázorněny v tabulce 11, byla celkem <1 %/pacientorok a byla u obou skupin podobná.

Obrázek 17. Rozdělení INR



Před randomizací zemřeli 4 pacienti během prvních 30 dnů a 4 další pacienti zemřeli mezi 30. a 90. dnem. 4 časná úmrtí byla způsobena kardiogenním šokem, multiorgánovým selháním, biventrikulárním selháním a ateroembolickým onemocněním vedoucím k selhání ledvin; všechna úmrtí nastala během 2 dnů po chirurgickém výkonu. Čtyři úmrtí, která nastala v rozmezí od 30. do 90. dne po chirurgickém výkonu, byla způsobena těmito důvody: náhlá smrt bez známé příčiny, protetická endokarditida, cerebrální krvácení a arytmie.

Po randomizaci byl výskyt náhlých úmrtí podobný v obou skupinách (3 v každé skupině). V kontrolní skupině se vyskytly 3 případy srdeční smrti. V testované skupině se nevyskytl žádný. Úmrtí související s chlopní zahrnovala 2 případy mozkového krvácení a 1 případ gastrointestinálního krvácení v kontrolní skupině a 1 ischemickou cévní mozkovou příhodu a 1 případ mozkového krvácení v testované skupině. U zbývajících pozdních úmrtí bylo nezávislým posouzením zjištěno, že nesouvisejí s chlopní. V každé skupině jich bylo 7.

Kvalitativním hodnocením reoperací a explantací bylo zjištěno, že typy a příčiny reoperací a explantací byly u obou skupin podobné. Před randomizací byla nejběžnějším chirurgickým výkonem revize pro perioperační krvácení, k níž došlo ve 22 případech (5,2 % ze 425 pacientů, tedy asi polovina ze všech případů perioperačního krvácení). Druhým nejběžnějším zákrokem bylo zavedení kardiostimulátoru během 14 dnů, které nastalo u 19 pacientů (4,5 % ze 425 pacientů). Další časné výkony byly provedeny z důvodu gastrointestinálního krvácení, z důvodu endokarditidy chlopně, za účelem opakovaného uzavření sternu drátem z nerezové oceli a z důvodu skrytého těhotenství. Každý z těchto případů se vyskytl jednou. Po randomizaci souvisely reoperace spojené s chlopní s endokarditidou chlopně, paravalvulárním leakem, trombózou, periferní trombektomií, krvácením a transplantací srdce. Celkem byla míra výskytu porandomizačních reoperací 0,46 %/pacientorok u kontrolní skupiny a 0,91 %/pacientorok u testované skupiny a míra explantace byla 0,34 % v kontrolní skupině oproti 0,91 % v testované skupině. Typy a počty reoperací a explantací byly v obou skupinách podobné.

TIA byla definována jako neurologický deficit trvající ≤ 3 dny. V kontrolní skupině nastalo sedm případů TIA o průměrné délce 1,6 dne, v testované skupině jich bylo 11 s průměrnou délkou 1 den. Jednalo se o krátkodobou slepotu, necitlivost, slabost nebo mravenčení u pacientů, u nichž tomografické vyšetření ani vyšetření magnetickou rezonancí neukázalo žádnou abnormalitu v krevním oběhu ani nový cerebrální infarkt. V kontrolní skupině nastalo sedm ischemických cévních mozkových příhod, v testované skupině jich bylo šest. Z nich tři v kontrolní i v testované skupině odezněly do tří dnů, avšak výsledky vyšetření CT a vyšetření MRI byly pozitivní. U čtyř kontrolních pacientů a 2 testovaných pacientů došlo k trvalému neurologickému deficitu a 1 testovaný pacient zemřel na cévní mozkovou příhodu druhý den po chirurgickém výkonu. Výskyt neurologických tromboembolických příhod byl v obou skupinách podobný, jak je patrné z tabulky 11.

Trombóza chlopně se kvalitativně lišila od tromboembolie v tom, že všechny 4 případy trombózy chlopně nastaly u pacientů, kteří i přes lékařské doporučení přestali užívat warfarin. Tyto případy byly řešeny explantací chlopně (1 případ v kontrolní skupině a 1 případ v testované skupině), trombektomií (1 případ) a 1 případ spontánně odezněl v důsledku opakovaného podání warfarinu. Všichni 4 pacienti se zotavili.

Z kombinovaných primárních cílových ukazatelů ve formě příhod v kontrolní a testované skupině bylo 46 případů rozsáhlého krvácení, 44 případů mírného krvácení, 13 případů ischemické cévní mozkové příhody a 18 případů TIA. Případy rozsáhlého krvácení byly dále rozděleny do následujících kategorií: 5 případů cerebrálního krvácení, 27 případů gastrointestinálního krvácení, 3 případy hematomů, 2 případy krvácení z nosu a 9 případů jiného krvácení. Cerebrální krvácení způsobilo 3 úmrtí a 2 případy trvalého deficitu. Ischemická cévní mozková příhoda měla za následek 1 úmrtí a 6 případů permanentního deficitu; 6 pacientů se plně zotavilo během < 3 dnů. Tabulka 11 stratifikuje případy krvácení a cerebrální případy na případy v kontrolní skupině a v testované skupině.

Pro testování hodnocené hypotézy byly provedeny analýzy non-inferiority, které jsou znázorněny v tabulce 12. Těmito analýzami bylo zjištěno, že testovaná skupina je non-inferiorní vůči kontrolní skupině; byla při tom použita hranice non-inferiority 1,5 %. Protokol též vyžadoval srovnání s objektivními kritérii výkonnosti (OPC), která jsou shrnuta v tabulce 13. Aby byla studie považována za úspěšnou, musí být výskyt příhod dle OPC dvojnásobně menší než odpovídající OPC, což je z tabulky patrné.

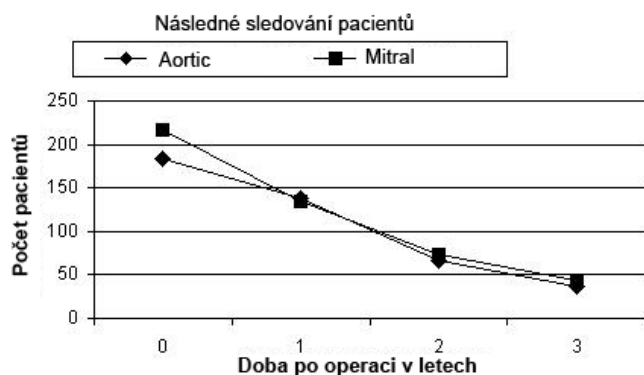
Graf 1: Průběžné následné sledování pacientů

Počet pacientů s implantovanou aortální chlopní N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Počet pacientů s implantovanou mitrální chlopní N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku



Sledování pacientů, Nf	Propuštění	1 rok po operaci	2 roky po operaci	3 roky po operaci
	Aortální	184	138	66
Mitrální	216	134	74	44

Tabulka 3: Četnost nežádoucích příhod u aortální náhrady¹

Celkový počet pacientů s implantovanou náhradou N = 184, kumulativní sledování = 411,8 pacientoroku

Komplikace	Časné příhody		Pozdní příhody ²		Bez příhod ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pacientorok	1 rok po operaci (n=138)	3 roky po operaci (n=37)
Mortalita (vše)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mortalita (související s chlopní)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditida	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantace	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemolýza⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Krvácení (vše)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Krvácení (výrazné)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Paravalvulární leak (vše)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Paravalvulární leak (výrazný)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Nestrukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Reoperace (související s chlopní)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Strukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolie	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombóza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Hodnota četnosti pozdních příhod byla vypočtena jako linearizovaný poměr z celkového počtu pacientoroků.
- Hodnota četnosti případů bez příhod byla vypočtena Kaplan-Meierovou metodou. SE = Standardní chyba
- n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.
- Z krevních zkoušek provedených v určené ústřední laboratoři vyplývá, že chlopeň vytváří nízkou úroveň plně kompenzované hemolýzy s typickým nárůstem SLDH se střední hodnotou v normálním rozsahu a s poklesem haptoglobinu pod normální hodnotu u 69 % pacientů s aortální náhradou chlopně a 65 % pacientů s mitrální náhradou chlopně po 1 roce. Všechny ostatní analyty jsou v normálním rozsahu.
- Byly uvedeny použité antikoagulační přípravky. Cílový mezinárodní normalizovaný poměr byl 2,5 až 3,5 u aortální náhrady chlopně a 3,0 až 4,5 u mitrální náhrady chlopně.

Tabulka 4: Četnost nežádoucích příhod u mitrální náhrady¹

Celkový počet pacientů s implantovanou náhradou N = 229, kumulativní sledování = 417,9 pacientoroku

Komplikace	Časné příhody		Pozdní příhody ²		Bez příhod ³ , % [SE]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/pacientorok	1 rok po operaci (n=134)	3 roky po operaci (n=44)
Mortalita (vše)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalita (související s chlopní)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditida	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantace	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolýza⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Krvácení ⁶ (vše)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Krvácení (výrazné)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Paravalvulární leak (vše)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Paravalvulární leak (výrazný)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Nestrukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Reoperace (související s chlopní)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Strukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolie	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombóza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Hodnota četnosti pozdních příhod byla vypočtena jako linearizovaný poměr z celkového počtu pacientoroků.
- Hodnota četnosti případů bez příhod byla vypočtena Kaplan-Meierovou metodou. SE = Standardní chyba
- n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.
- Z krevních zkoušek provedených ve stanovené ústřední laboratoři vyplývá, že chlopeň vytváří nízkou úroveň plně kompenzované hemolýzy s typickým nárůstem SLDH se střední hodnotou v normálním rozsahu a s poklesem haptoglobinu pod normální hodnoty u 69 % pacientů s aortální náhradou chlopně a 65 % pacientů s mitrální náhradou chlopně po 1 roce. Všechny ostatní analyty jsou v normálním rozsahu.
- Byly uvedeny použité antikoagulační přípravky. Cílový mezinárodní normalizovaný poměr byl 2,5 až 3,5 u aortální náhrady chlopně a 3,0 až 4,5 u mitrální náhrady chlopně.

Tabulka 5: Demografické údaje pacientů před operací**Demografické údaje pacientů s aortální náhradou před operací**Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184
Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Charakteristika pacienta	N	%(n/N) ¹
Věk při implantaci v letech	60,2 ± 8,4	
Pohlaví:		
• Muž	121	65,8 %
• Žena	63	34,2 %
Klasifikace NYHA:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Není známa	0	0,0 %
Léze chlopně:		
• Stenóza	86	46,7 %
• Insuficience	39	21,2 %
• Smíšené	59	32,1 %
• Jiné	0	0 %

Demografické údaje pacientů s mitrální náhradou před operacíPočet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229
Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Charakteristika pacienta	N	%(n/N) ¹
Věk při implantaci v letech	59,2 ± 10,6	
Pohlaví:		
• Muž	86	37,6 %
• Žena	143	62,4 %
Klasifikace NYHA:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Není známa	4	1,7 %
Léze chlopně:		
• Stenóza	29	12,7 %
• Insuficience	111	48,5 %
• Smíšené	87	38,0 %
• Jiné	2	0,9 %

Poznámky: 1. n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.

Poznámky: 1. n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.

Tabulka 6: Peroperační demografické údaje pacientů¹**Peroperační demografické údaje pacientů s aortální náhradou**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Proměnná	Kategorie ¹	n	% (n/N) ²
Etiologie ³	Kalcifikace	92	50,0 %
	Degenerativní	51	27,7 %
	Revmatická	24	13,0 %
	Kongenitální	18	9,8 %
	Endokarditida	8	4,4 %
	Dysfunkce protězy chlopně	0	0,0 %
	Jiné	6	3,3 %
Doprovodné zákroky ³	Žádné	141	76,7 %
	Aorto-koronární bypass	21	11,4 %
	Myotomie	10	5,4 %
	Mitrální plastika	5	2,7 %
	Aortální plastika nebo náhoda	4	2,2 %
	Trikuspidální plastika	1	0,5 %
	Svalový můstek	1	0,5 %
	Trikuspidální náhoda	0	0,0 %
	Explantace anuloplastického prstence	0	0,0 %
	Zárok Maze	0	0,0 %
	Uzavření síňového ouška	0	0,0 %
	Odstranění ventrikulárního aneurysmatu	0	0,0 %
	Jiné	0	0,0 %
Preexistující podmínky ³	Systemická hypertenze	90	48,9 %
	Hyperlipidemie	83	45,1 %
	Angina pectoris	42	22,8 %
	Ischemická choroba srdeční	42	22,8 %
	Diabetes mellitus	33	17,9 %
	Síňové arytmie	25	13,6 %
	Dysfunkce levé komory	23	12,5 %
	Městnavé srdeční selhání	22	12,0 %
	Infarkt myokardu	12	6,5 %
	Cerebrovaskulární příhoda	10	5,4 %
	Onemocnění karotických tepen	7	3,8 %
	Endokarditida	4	2,2 %
	Kardiomyopatie	3	1,6 %
	Implantovaný kardiostimulátor	2	1,1 %
	Aorto-koronární bypass	1	0,5 %
	Předchozí aortální náhoda chlopně	1	0,5 %
	Předchozí mitrální náhoda chlopně	0	0,0 %
	Jiné	27	14,8 %
	Velikost chlopně	19 mm	17
21 mm		35	19,0 %
23 mm		70	38,0 %
25 mm		38	20,6 %
27/29 mm		24	13,0 %

Poznámky:

- Seřazeno podle četnosti výskytu, kromě velikosti chlopně.
- n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.
- Může být více než jedna u jednoho pacienta.

Peroperační demografické údaje pacientů s mitrální náhradou

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Proměnná	Kategorie ¹	N	% (n/N) ²
Etiologie ³	Revmatická	86	37,6 %
	Degenerativní	62	27,1 %
	Kalcifikace	36	15,7 %
	Endokarditida	16	7,0 %
	Dysfunkce protězy chlopně	6	2,6 %
	Kongenitální	4	1,8 %
	Jiné	38	16,6 %
Doprovodné zákroky ³	Žádné	130	56,8 %
	Aorto-koronární bypass	44	19,2 %
	Trikuspidální plastika	22	9,6 %
	Uzavření síňového ouška	12	5,2 %
	Mitrální plastika	12	5,2 %
	Zárok Maze	12	5,2 %
	Uzavření defektu septa	8	3,5 %
	Odstranění ventrikulárního aneurysmatu	3	1,3 %
	Muskularizace	2	0,9 %
	Trikuspidální náhoda	1	0,4 %
	Explantace anuloplastického prstence	1	0,4 %
Preexistující podmínky ³	Síňové arytmie	137	59,3 %
	Pulmonální hypertenze	108	46,8 %
	Systemická hypertenze	88	38,1 %
	Hyperlipidemie	88	38,1 %
	Městnavé srdeční selhání	80	34,6 %
	Jiné	77	33,3 %
	Ischemická choroba srdeční	67	29,0 %
	Kuřák	64	27,7 %
	Dysfunkce levé komory	47	20,4 %
	Cerebrovaskulární příhoda	43	18,6 %
	Diabetes mellitus	40	17,3 %
	Angina pectoris	38	16,4 %
	Infarkt myokardu	30	13,0 %
	Hypertyreóza	27	11,7 %
	Chronická obstrukční plicní nemoc	25	10,8 %
	Endokarditida	18	7,8 %
	Gastrointestinální vřed	18	7,8 %
	Chronické selhání ledvin	13	5,6 %
	Onemocnění karotických tepen	12	5,2 %
Aorto-koronární bypass	10	4,4 %	
Rakovina	10	4,4 %	
Předchozí mitrální náhoda chlopně	9	3,9 %	
Kardiomyopatie	8	3,5 %	
Implantovaný kardiostimulátor	6	2,6 %	
Velikost chlopně	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabulka 7: Počet pacientů s implantátem a počet let v rozdělení podle velikosti chlopně**Počet pacientů s implantovanou aortální náhradou a počet pacientoroků podle velikosti chlopně**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

	Výsledky podle velikosti chlopně					Celkem
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Počet pacientů s implantátem	17	35	70	38	24	184
Počet pacientoroků	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Počet pacientů s implantovanou mitrální náhradou a počet pacientoroků podle velikosti chlopně

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

	Výsledky podle velikosti chlopně				Celkem
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Počet pacientů s implantátem	33	131	65		229
Počet pacientoroků	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabulka 8: Výsledné hodnoty účinnosti chlopně**Výsledná aortální účinnost, funkční klasifikace dle NYHA¹**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Třída dle NYHA	Předoperační posouzení (Nd = 184)		Pooperační posouzení					
			1 rok po operaci (10–14 měsíců) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 roky (22–26 měsíců) (Nf = 66, Nd = 66)		3 roky (34–38 měsíců) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Neurčeno ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Chybí ⁵	0	Nevztahuje se	9	Nevztahuje se	0	Nevztahuje se	1	Nevztahuje se

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Nf = počet sledovaných pacientů (reprodukováno z grafu 1); Nd = počet pacientů, u kterých byly shromážděny údaje NYHA (mimo chybějící údaje).
- n = počet pacientů v každé kategorii.
- Neurčeno znamená, že údaje byly shromážděny, ale během vyšetření nebylo možné stanovit třídu.
- Chybějící se týká rozdílu mezi počtem sledovaných pacientů, Nf, a počtem pacientů, u kterých byla shromážděna data NYHA, Nd.

Výsledná mitrální účinnost, funkční klasifikace dle NYHA¹

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Třída dle NYHA	Předoperační posouzení (Nd = 229)		Pooperační posouzení					
			1 rok po operaci (10–14 měsíců) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 roky (22–26 měsíců) (Nf = 74, Nd = 69)		3 roky (34–38 měsíců) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Neurčeno ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Chybí ⁵	0	Nevztahuje se	7	Nevztahuje se	5	Nevztahuje se	2	Nevztahuje se

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Nf = počet sledovaných pacientů (reprodukováno z grafu 1); Nd = počet pacientů, u kterých byly shromážděny údaje NYHA (mimo chybějící údaje).
- n = počet pacientů v každé kategorii.
- Neurčeno znamená, že údaje byly shromážděny, ale během vyšetření nebylo možné stanovit třídu.
- Chybějící se týká rozdílu mezi počtem sledovaných pacientů, Nf, a počtem pacientů, u kterých byla shromážděna data NYHA, Nd.

Tabulka 9: Výsledná účinnost, hemodynamické výsledky**Výsledná účinnost, výsledky aortální hemodynamiky¹**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184
Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Hemodynamický parametr	Výsledky podle velikosti chlopně									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Brzy po operaci (< 30 dnů), N_i² = 184										
Střední gradient³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Průměr ± SO	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Min., max.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Průměr ± SO	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Min., max.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitace⁶	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 %
• Není k disp.	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 rok po operaci, N_i = 138										
Střední gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Průměr ± SO	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Min., max.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Průměr ± SO	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Min., max.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitace	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 %
• Není k disp.	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
>1 rok po operaci, N_i = 103 (celkem sledovaných 2 roky [66] a 3 roky [37] po operaci)										
Střední gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Průměr ± SO	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Min., max.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Průměr ± SO	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Min., max.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitace	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 %
• Není k disp.	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Poznámky:

- Hemodynamika byla vyhodnocena transtorakální echokardiografií (TTE) a v některých případech transesofageální echokardiografií (TEE). Údaje zahrnují výsledky z dvojítech náhrad chlopní.
- N_i = počet sledovaných pacientů (reprodukováno z grafu 1).
- Střední gradient představuje pokles tlaku měřeného v rozsahu chlopně v mm Hg.
- N_d = počet pacientů, u kterých byly shromažďovány hemodynamické údaje.
- EOA = efektivní plocha ústí prstence měřená v cm².
- Regurgitace představuje valvulární zpětný tok krve způsobený běžnou netěsností a paravalvulárním leakem; 0 = žádná, 1+ = malá, 2+ = střední, 3+ = střední/vážná, 4+ = vážná.
- n = počet pacientů v každé kategorii.

Výsledná účinnost, výsledky mitrální hemodynamiky¹

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229
Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Hemodynamický parametr	Výsledky podle velikosti chlopně					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Brzy po operaci (< 30 dnů), N_i² = 216						
Střední gradient³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Průměr ± SO	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Min., max.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
• Průměr ± SO	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Min., max.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitace⁶	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 %
• Není k disp.	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 rok po operaci, N_i = 134						
Střední gradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Průměr ± SO	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Min., max.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
• Průměr ± SO	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Min., max.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitace	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 %
• Není k disp.	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabulka 10: Předoperační charakteristiky testované a kontrolní skupiny u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR

Třída/test	Testovaná skupina (n=185)	Kontrolní skupina (n=190)	Hodnota P
Patologický chlopenní nález (etiologie)			
Revmatická	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalcifikace	121 (65)	130 (68)	0,61
Kongenitální	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditida	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativní/myxomatózní	31 (17)	32 (17)	0,89
Dysfunkce protetiké chlopně	8 (4)	9 (5)	0,79
Léze chlopně			0,24
Stenóza	95 (51)	97 (51)	
Regurgitace	46 (25)	34 (18)	
Směšená	39 (21)	54 (28)	
Třída dle NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Neznámá	16 (9)	14 (7)	
Klinické rizikové faktory			
Fibrilace síní	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejekční frakce < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Estrogenová terapie	4 (2)	2 (1)	0,66
Průměr levé síně > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologické příhody	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontánní			
echokardiografické kontrasty	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikulární aneurysma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Abnormální laboratorní testy			
Aktivita AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Aktivita faktorů VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutace faktorů V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Aktivita proteinu C	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombinová mutace	4 (2)	3 (2)	0,96
Aktivita proteinu S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibice P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxan v moči	84 (45)	69 (36)	0,09

Údaje prezentovány jako n (%). Míra výskytu podle etiologie onemocnění a srovnání testované a kontrolní skupiny pomocí chí-kvadrát testu významnosti (včetně Yatesovy korekce na spojitost pro vzorky o malé velikosti). AVR = náhrada aortální chlopně; NYHA = New York Heart Association; AT-III = antitrombin III. Všechny hodnoty p jsou testy podílů, kromě rozdělení lézí chlopně a rozdělení tříd dle NYHA, což jsou chí-kvadrát testy rozdělení.

Tabulka 11: Porandomizační linearizovaný výskyt pozdních nežádoucích příhod u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR

Příhoda	Kontrolní skupina (pacientoroků = 878,6) (INR 2,0–3,0)		Testovaná skupina (pacientoroků = 766,2) (INR 1,5–2,0)	
	N	Výskyt (%/pacientorok)	N	Výskyt (%/pacientorok)
Rozsáhlé krvácení	34	3,87	12	1,57
Cerebrální krvácení	4	0,46	1	0,13
Mírné krvácení	35	3,98	9	1,17
<i>Krvácení celkem</i>	69	7,85	21	2,74
Ischemická cévní mozková příhoda	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
<i>Neurologická příhoda, TE</i>	14	1,59	17	2,22
Periferní TE	1	0,11	4	0,52
<i>TE celkem</i>	15	1,70	21	2,74
Trombóza chlopně	2	0,23	2	0,26
<i>Rozsáhlé krvácení, TE a trombóza chlopně</i>	51	5,80	35	4,57
<i>Složený primární cílový ukazatel</i>	86	9,79	44	5,74
Náhlé úmrtí	3	0,34	3	0,39
Úmrtí související s chlopní	3	0,34	2	0,26
Mortalita celkem	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolie; složený primární cílový ukazatel = kombinace krvácení celkem, neurologických příhod (TE), periferních TE a trombózy chlopně

Tabulka 12: Analýzy non-inferiority

Komplikace z kategorií	Počet příhod (kontrolní skupina)	Výskyt (%/pacientorok)	Počet příhod (léčebná skupina)	Výskyt (%/pacientorok)	Rozdíl (léčebná skupina – kontrolní skupina)	95% CI rozdílu [1]	Ukazatel non-inferiority (1,5 % MI) [2]
Pacientoroků celkem	878,6		766,2				
Složený primární cílový ukazatel	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 - -1,32	Non-inferiorní
Rozsáhlé krvácení, TE, a trombóza chlopně	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 - 0,98	Non-inferiorní

Složený primární cílový ukazatel = kombinace krvácení celkem, neurologických příhod (TE), periferních TE a trombózy chlopně; TE = tromboembolie; CI = interval spolehlivosti; MI = hranice inferiority. [1] Hodnoty CI jsou vypočteny pomocí testu Poissonova rozdělení. [2] Non-inferiorita je vypočtena podle nulové hypotézy výskytu v léčebné skupině – kontrolní skupině $\leq 1,5$ %. V souladu s pokyny FDA z března 2010 je přijat závěr o non-inferioritě, pokud horní hranice dvoustranného intervalu spolehlivosti je menší než 1,5 %.

Tabulka 13: Analýzy objektivních kritérií výkonnosti pro léčenou skupinu














Komplikace z kategorií	Počet příhod	Výskyt (%/pacientorok)	Jednostranný horní limit 95% CI	Výskyt OPC dle FDA (2* výskyt OPC)	Hodnota P [1]
Pacientoroků celkem	766,2				
Tromboembolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombóza chlopně	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Rozsáhlé nebo mírné krvácení	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Rozsáhlé krvácení	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = interval spolehlivosti

[1] Hodnoty CI jsou vypočteny pomocí Poissonova rozdělení, Poissonovy regrese s offsetem logaritmu celkového času následného sledování.

Hodnoty P představují testy nulové hypotézy výskytu léčby $\geq 2x$ výskyt OPC dle FDA za použití hodnot z roku 1993.

Tabulka 14: Definice

	AUTORIZOVANÝ ZÁSTUPCE PRO EVROPSKÉ SPOLEČENSTVÍ		NEPOUŽÍVEJTE, JE-LI OBAL POŠKOZENÝ
	VÝROBCE		NEPOUŽÍVEJTE OPAKOVANĚ
	ČTĚTE NÁVOD K POUŽITÍ		DATUM POUŽITELNOSTI
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	ČTĚTE NÁVOD K POUŽITÍ		SÉRIOVÉ ČÍSLO
	KATALOGOVÉ ČÍSLO		DATUM VÝROBY
	STERILIZOVÁNO PÁROU		OPĚTOVNĚ NESTERILIZOVAT
	PODMÍNĚNÁ MAGNETICKÁ REZONANCE		

ON-X®- HJERTEKLAPPROTESE

BRUGSANVISNING

On-X®-mitralklap med standard suturring

On-X®-mitralklap med Conform-X®-suturring

On-X®-aortaklap med standard suturring og forlænget holder

On-X®-aortaklap med Conform-X®-suturring og forlænget holder

On-X®-aortaklap med anatomisk suturring og forlænget holder

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

INDHOLDSFORTEGNELSE

ON-X®-HJERTEKLAPPROTESE	99
BRUGSANVISNING	101
1. BESKRIVELSE AF ENHEDEN	101
2. INDIKATIONER FOR BRUG	101
3. KONTRAINDIKATIONER	101
4. ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER	102
4.1 ADVARSLER	102
4.2 FORHOLDSREGLER.....	102
5. MULIGE KOMPLIKATIONER	102
6. INDIVIDUEL BEHANDLING	102
6.1 SPECIFIK PATIENTPOPULATION.....	102
7. PATIENTRÅDGIVNING	103
8. LEVERING	103
8.1 TILGÆNGELIGE MODELLER OG STØRRELSER	103
8.2 EMBALLAGE	103
8.3 OPBEVARING	104
8.4 TILBEHØR.....	104
8.5 RENGØRING OG STERILISERING AF TILBEHØR	105
9. ANVISNINGER I BRUG	105
9.1 OPLÆRING AF KIRURGEN.....	105
9.2 STERILISERING OG GENSTERILISERING	105
9.3 ANVISNINGER OM HÅNDTERING OG KLARGØRING	105
9.4 IMPLANTATION AF ENHEDEN	107
9.5 SUTURTEKNIKKER.....	108
9.6 KONTROL AF FLIGENES BEVÆGELSE OG KLAPROTATION.....	108
9.7 KLAPPENS RETNING.....	109
10. POSTOPERATIVE OPLYSNINGER	109
10.1 MR-SCANNING, KOMPATIBILITET.....	109
10.2 RETURVARER	110
11. PATIENTOPLYSNINGER	110
11.1 PATIENTREGISTRERING	110
11.2 PATIENTREGISTRERINGSKORT.....	110
11.3 BROCHURE MED PATIENTOPLYSNINGER.....	110
12. ANSVARSFRASKRIVELSE	110
BILAG A	111
1. KOMPLIKATIONER	111
1.1 OBSERVEREDE KOMPLIKATIONER	111
2. KLINISKE UNDERSØGELSER	111
2.1 FORSØG INDEN MARKEDSFØRING	111
2.2 FORSØG EFTER MARKEDSFØRINGEN MED ET LAVERE ANTIKOAGULATIONSMÅL	111

FIGURLISTE

Figur 1: Aorta- og mitralprofiler	101
Figur 2: Aorta- og mitralklapholdere	103
Figur 3a: Sizer og replikasizer	104
Figur 3b: Sizer	104
Figur 5: Rotator	105
Figur 4: Instrumenthåndtag	105
Figur 6: Fligsonde	105
Figur 7a. Ydre drejelåg	106
Figur 8a. Ydre peel-off-låg	106
Figur 7b. Fjernes med trækfligen... ..	106
Figur 8b. Fjernes med trækfligen... ..	106
Figur 7c. ... eller vippes ud i det sterile felt.....	106
Figur 8c. ... eller vippes ud i det sterile felt.....	106
Figur 9. Åbning af den indvendige beholder.....	107
Figur 10. Isættelse af instrumenthåndtaget	107
Figur 11. Aortareplikasizere til kontrol af aortaklappen.....	107
Figur 12. Placering af supraannulær klap	108
Figur 13. Suturringens tværsnit	108
Figur 14. Fjernelse af klapholderen	108
Figur 15. Indfør klaprotatoren	109
Figur 16. Mitralklappens omdrejningsakse placeret antianatomisk	109
Figur 17. INR-fordelinger	113

DIAGRAMLISTE

Diagram 1: Patientopfølgning over tid.....	115
--	-----

TABELLISTE

Tabel 1: Specifikationer for On-X-klapper (millimeter)	103
Tabel 2: Valg af sizer	104
Tabel 3: Hyppigheden af observerede komplikationer i forbindelse med udskiftning af aortaklapper	115
Tabel 4: Hyppigheden af observerede komplikationer i forbindelse med udskiftning af mitralklapper.....	116
Tabel 5: Præoperativ patientgruppe	116
Tabel 6: Patientgruppe ved operationen	117
Tabel 7: Antal implanterede og år efter klapstørrelse	118
Tabel 8: Udfald af klapeffektivitet.....	118
Tabel 9: Effektiviteten af udfaldet, hæmodynamiske resultater	119
Tabel 10: Præoperative karakteristika af test- og kontrolgrupperne for højrisiko-AVR-gruppen	120
Tabel 11: Hyppigheder af sene, postrandomiserede, linealiserede komplikationer for højrisiko-AVR-gruppen	120
Tabel 12: Non-inferioritetsanalyser.....	121
Tabel 13: Objektive analyser af ydelseskriteriet for behandlingsgruppen... ..	121
Tabel 14: Definitioner	122

BRUGSANVISNING

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

1. BESKRIVELSE AF ENHEDEN

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

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

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

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

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

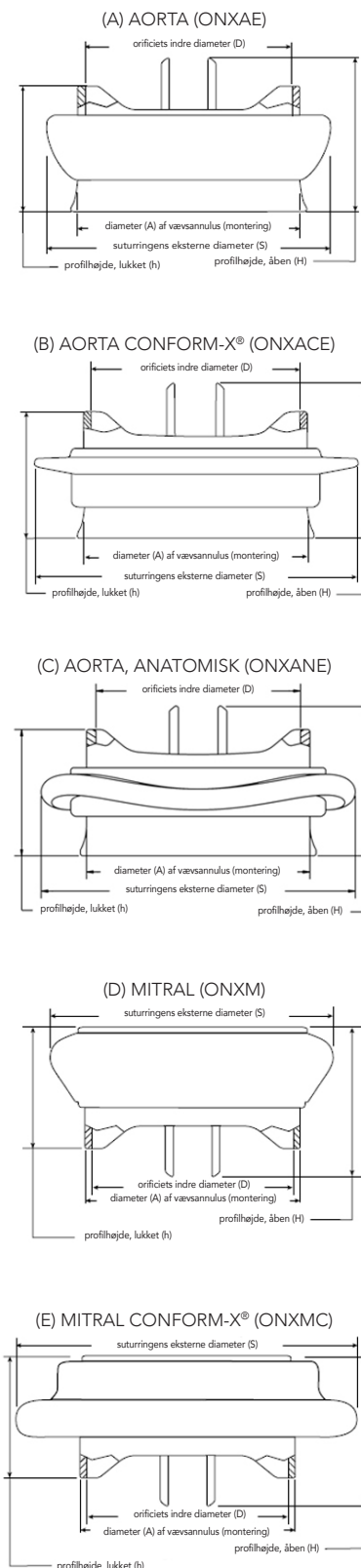
2. INDIKATIONER FOR BRUG

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

3. KONTRAIKATIONER

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

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



4. ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

4.1 Advarsler

KUN TIL ENGANGSBRUG.

BRUG IKKE On-X-hjerteklapprotesen, hvis:

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

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

On-X-hjerteklapprotesen MÅ IKKE gensteriliseres.

4.2 Forholdsregler

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

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

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

5. MULIGE KOMPLIKATIONER

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

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

Det er muligt, at disse komplikationer kan føre til:

- reoperation
- eksplantation
- permanent invaliditet
- død

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

Erklæring om risiko ved genbrug

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

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

6. INDIVIDUEL BEHANDLING

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

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

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

6.1 Specifik patientpopulation

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

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

7. PATIENTRÅDGIVNING

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

8. LEVERING

8.1 Tilgængelige modeller og størrelser

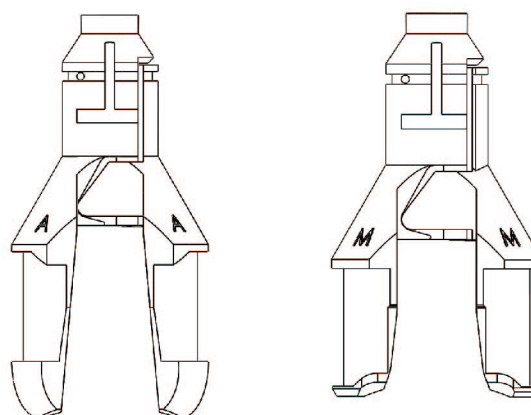
On-X-hjerteklapprotesen fås med 3 forskellige typer suturringe på aortaklappen og 2 typer suturringe på mitralklappen. Alle aortaklapper fås i størrelserne 19, 21, 23, 25 og 27/29 mm. Mitralklappen med standardsuturring fås i størrelserne 23, 25, 27/29 og 31/33 mm, mens mitralklappen med Conform-X-suturring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

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

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

Figur 2: Aorta- og mitralklapholdere

Forlænget aortaholder mitralholder



8.2 Emballage

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

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

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

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

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

* Fås ikke på alle markeder

** Fås ikke i USA

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

8.3 Opbevaring

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

8.4 Tilbehør

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

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

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

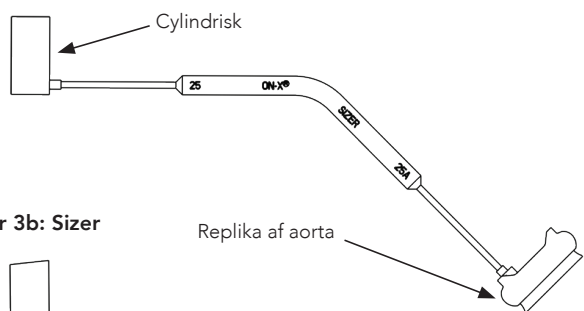
Sizer

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

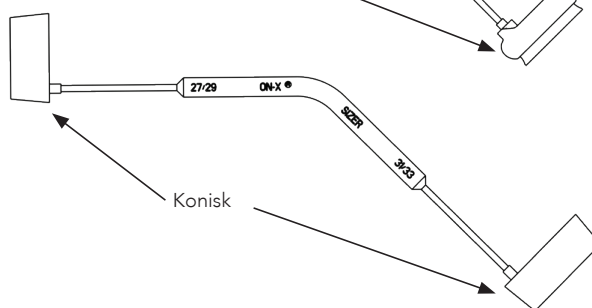
Replikasizere

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

Figur 3a: Sizer og replikasizere



Figur 3b: Sizer



Tabel 2: Valg af sizer

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

* Fås ikke på alle markeder

Instrumenthåndtag

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

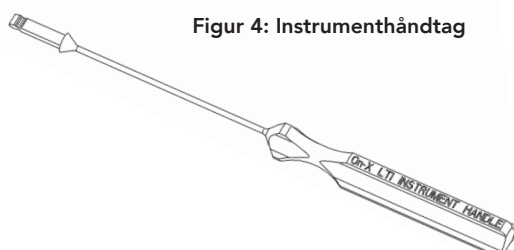
Rotator

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

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

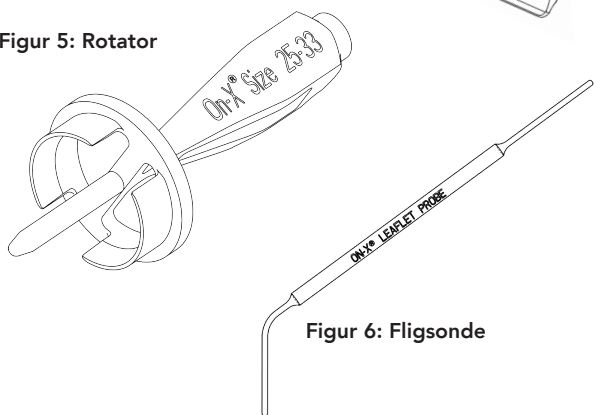
Fligsonde

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



Figur 4: Instrumenthåndtag

Figur 5: Rotator



Figur 6: Fligsonde

8.5 Rengøring og sterilisering af tilbehør

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

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

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

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

9. ANVISNINGER I BRUG

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

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

9.1 Oplæring af kirurgen

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

9.2 Sterilisering og gensterilisering

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

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

ADVARSEL: On-X-hjerteklapprosen må ikke gensteriliseres.

9.3 Anvisninger om håndtering og klargøring

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

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

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

Sygeplejersken på gulvet

1. Kontroller udløbsdatoen på den ydre æske.

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

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

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

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

4. Åbn den ydre beholder

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

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

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

Sygeplejersken i steril/kirurgen:

1. Kontroller forseglingen på den indre beholder.

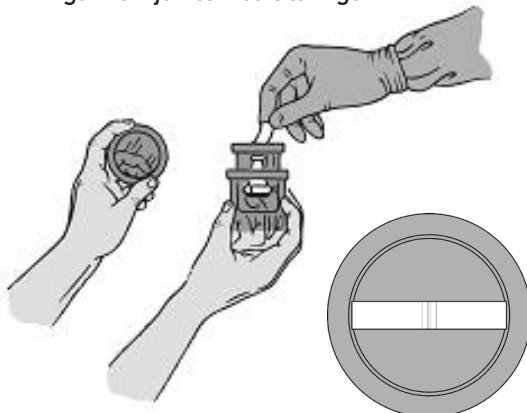
ADVARSEL: Hvis forseglingen er brudt, må On-X-hjerteklapprotesen IKKE anvendes. Hvis forseglingen er brudt, benyttes en anden klap, og returnering arrangeres med On-XLTI's kundeservice.

Drejelågets konstruktion

Figur 7a. Ydre drejelåg



Figur 7b. Fjernes med trækfligen...



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

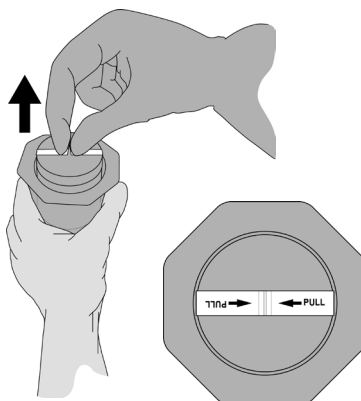


Peel-off-lågets konstruktion

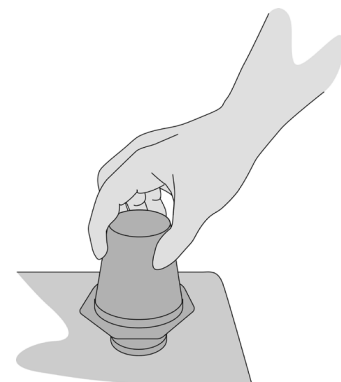
Figur 8a. Ydre peel-off-låg



Figur 8b. Fjernes med trækfligen...



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



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

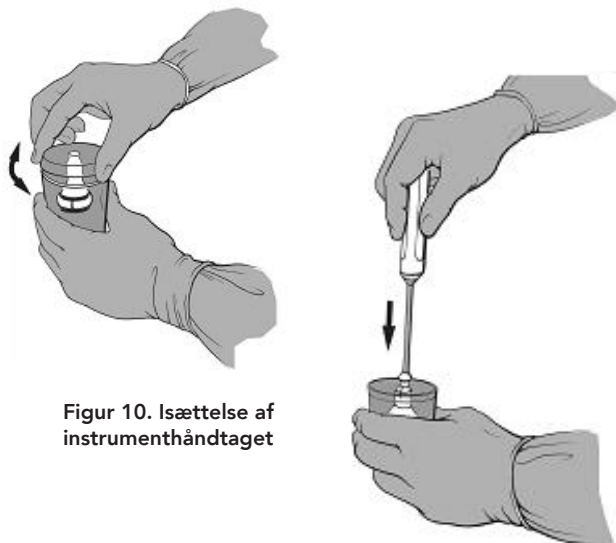
Tag forsigtigt fat i suturringen med en behandsket hånd og et let greb, og drej instrumenthåndtaget forsigtigt i begge retninger. Klappen skal kunne dreje let i suturringen. Stands rotationstesten, når retningsmærket er ud for omdrejningsaksen.

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

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

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

Figur 9. Åbning af den indvendige beholder



Figur 10. Isættelse af instrumenthåndtaget

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

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

9.4 Implantation af enheden

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

Måling af størrelse

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

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

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

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

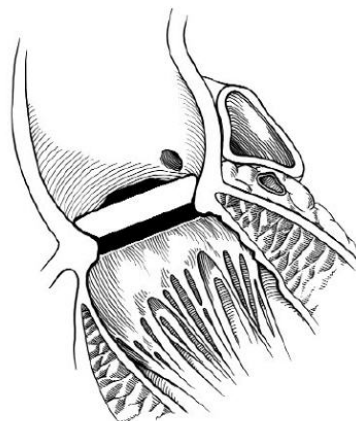
ADVARSEL: Mål IKKE suturringen til aortaklapper størrelse 19 til 25 mm, så klappen passer inde i annulus.

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

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

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

Figur 11. Aortareplikasizer til kontrol af aortaklappen



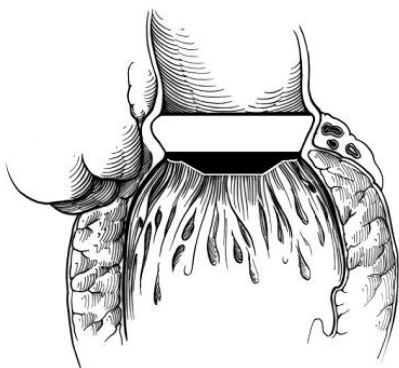
9.5 Suturteknikker

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

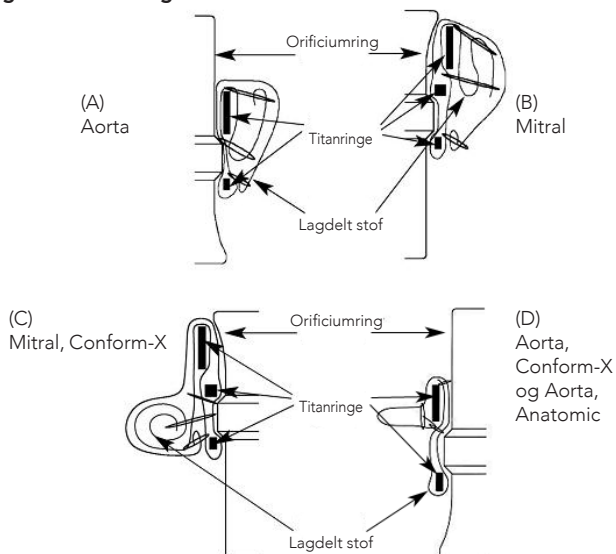
Mitralklapperne implanteres normalt med brug af everterende madrassuturer med eller uden kompresser, selv om ikke-everterede og fortløbende suturteknikker også har været anvendt med succes.

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

Figur 12. Placering af supraannulær klap



Figur 13. Suturringens tværsnit



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

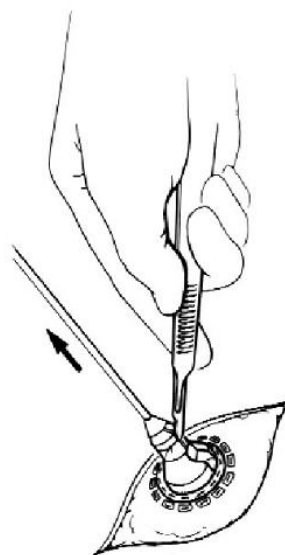
FORSIGTIG: Når den anatomiske suturring anvendes, skal suturerne ved de tre klappkommissurer svare til de tre retningsmærker på suturringen.

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

ADVARSEL: Forsøg IKKE at sætte klapholderen ind i klappen igen, efter at den er fjernet. Aorta- og mitralklapper bruger ensrettede klapholdere, der er specifikke for hver klaptype. (Figur 2.)

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

Figur 14. Fjernelse af klapholderen



9.6 Kontrol af fligenes bevægelse og klaprotation

Afprøvning af fligenes bevægelse

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

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

Rotation

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

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

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

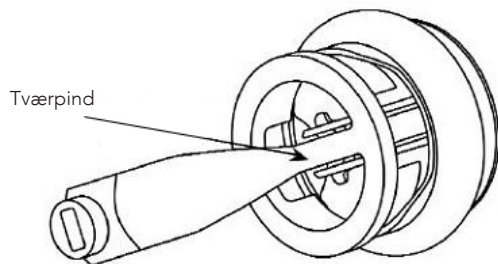
ADVARSEL: Brug kun On-XLT's On-X-rotator til at dreje klappen in situ. Brug kun den rotator, der passer til størrelsen. Brug af en forkert rotatorstørrelse kan beskadige klappen.

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

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

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

Figur 15. Indfør klapprotatoren



9.7 Klappens retning

Aorta:

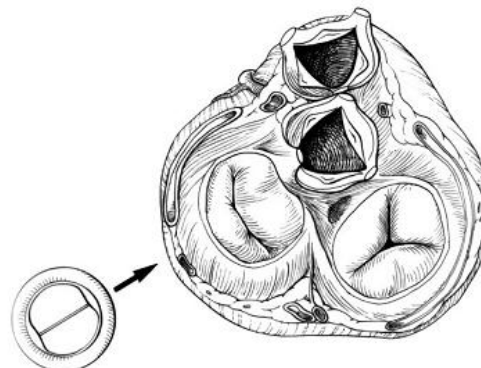
I henhold til kliniske studier findes der ingen foretrukket retning for On-X-aortaklapprotoser med standard, Conform-X eller anatomisk suturring.

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

Mitral:

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

Figur 16. Mitralklappens omdrejningsakse placeret antianatomisk



Mitral, Standard og Conform-X

10. POSTOPERATIVE OPLYSNINGER

10.1 MR-scanning, kompatibilitet

*Bemærk: Følgende MR-fund gælder for alle On-X hjerteklapprotoser og suturmanchetkonfigurationer.



MR Conditional:

Det fandtes, at On-X-hjerteklapprotose, Mitral Conform-X-hjerteklapprotose, størrelse 25-33*, er MR Conditional (godkendt til brug med MR under specielle betingelser) i henhold til terminologien, der er specificeret i American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment (Standard praksis for mærkning af medicinsk udstyr og andre enheders sikkerhed i MR-miljøer). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania, USA.

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

Statisk magnetfelt:

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

MR-relateret opvarmning:

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

Højeste temperaturændring +1,6 °C

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

Oplysninger om artefakter:

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

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

10.2 Returvarer

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

Licens under U.S. patentnr. 5,308,361; 5,137,532; 5,545,216; 5,772,694; 5,641,324; 5,908,452; 5,284,676; 5,305,554; 5,328,713; 5,332,337; 5,336,259; 5,514,410; 5,677,061; 6,096,075; serienr. 09/010,449 tilladt; serienr. 09/224,816 tilladt; andre tilladelser og patenter afventer.

11. PATIENTOPLYSNINGER**11.1 Patientregistrering**

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

11.2 Patientregistreringskort

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

11.3 Brochure med patientoplysninger

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

12. ANSVARSFRASKRIVELSE

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

BILAG A

Kliniske oplysninger, der kræves af FDA (USA)

1. KOMPLIKATIONER

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

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

1.1 Observerede komplikationer

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

2. KLINISKE UNDERSØGELSER

2.1 Forsøg inden markedsføring

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

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

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

2.2 Forsøg efter markedsføringen med et lavere antikoagulationsmål

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

Undersøgelsens design og patientudvælgelse

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

Kriterier for inkludering af patienter

Kriterierne for at inkludere patienter var:

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

Kriterier for udelukkelse af patienter

De vigtigste kriterier for at udelukke patienter var:

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

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

Randomisering til test- og kontrolgrupper

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

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

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

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

Primære effektparametre

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

Sekundære effektparametre

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

Opfølgingsplan

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

INR-administration

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

Statistisk analyse

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

RESULTATER

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

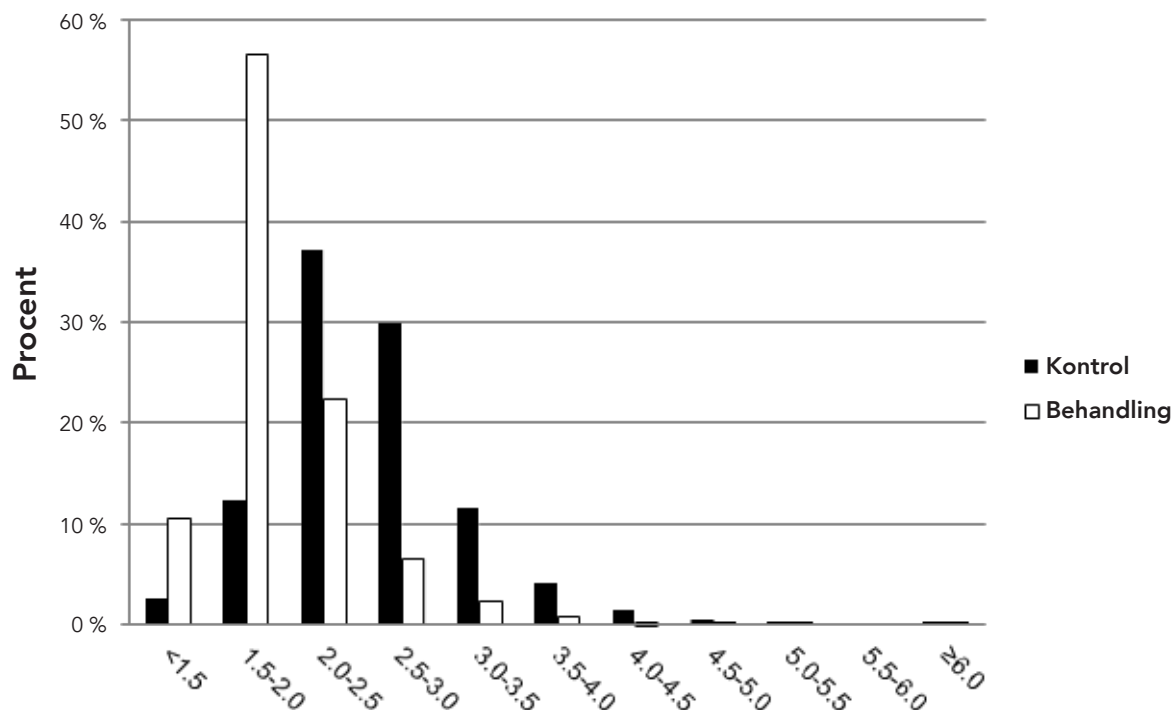
Sammenligninger mellem de 2 grupper for oprindelige patologiske klapfeatures, klaplæsion, præoperativ funktionel NYHA-klassifikation, kliniske risikofaktorer og anormale resultater af laboratorietest er anført i Tabel 10. Der blev ingen statistisk signifikante forskelle fundet.

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

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

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

Figur 17. INR-fordelinger



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

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

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

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

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

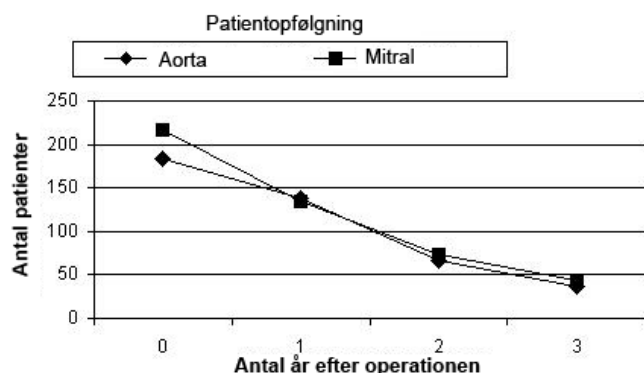
Klaptrombose var kvalitativt forskellig fra tromboemboli, idet alle 4 tilfælde af trombose opstod hos patienter, der på trods af lægens anbefaling var ophørt med at tage warfarin. Disse tilfælde blev behandlet med klapeksplantation (1 kontrol og 1 test), 1 trombektomi og 1 spontan helbredelse med genadministrationen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

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

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

Diagram 1: Patientopfølgning over tid

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



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

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

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

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

Bemærkninger:

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

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

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

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

Bemærkninger:

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

Table 5: Præoperativ patientgruppe

Præoperativ aortapatientgruppe

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

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

Præoperativ mitralpatientgruppe

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

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

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

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

Tabel 6: Patientgruppe ved operationen¹

Aortapatientgruppe ved operationen

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

Variabel	Kategori ¹	n	% (n/N) ²	
Ætiologi ³	Kalcificeret	92	50,0 %	
	Degenerativ	51	27,7 %	
	Rheumatisk	24	13,0 %	
	Medfødt	18	9,8 %	
	Endokarditis	8	4,4 %	
	Dysfunktion af klapprotesen	0	0,0 %	
	Andet	6	3,3 %	
	Samtidige procedurer ³	Ingen	141	76,7 %
Bypass af koronararterie med graft		21	11,4 %	
Myotomi		10	5,4 %	
Reparation af mitralklappen		5	2,7 %	
Reparation eller udskiftning af aortaklappen		4	2,2 %	
Trikuspidalklapreparation		1	0,5 %	
Muskelbro		1	0,5 %	
Udskiftning af trikuspidalklappen		0	0,0 %	
Eksplantation af annuloplastikring		0	0,0 %	
Maze-procedure		0	0,0 %	
Aflukning af atrievedhæng		0	0,0 %	
Reparation af ventrikulaneurisme		0	0,0 %	
Andet		0	0,0 %	
Forudeksisterende tilstande ³		Systemisk hypertension	90	48,9 %
	Hyperlipidæmi	83	45,1 %	
	Angina	42	22,8 %	
	Sygdom i koronararterierne	42	22,8 %	
	Diabetes mellitus	33	17,9 %	
	Atriearytmier	25	13,6 %	
	Dysfunktion af venstre ventrikel	23	12,5 %	
	Højresidig hjerteinsufficiens	22	12,0 %	
	Myokardieinfarkt	12	6,5 %	
	Cerebrovaskulært tilfælde	10	5,4 %	
	Sygdom i karotisarterierne	7	3,8 %	
	Endokarditis	4	2,2 %	
	Kardiomyopati	3	1,6 %	
	Pacemakerimplantation	2	1,1 %	
	Bypass af koronararterie med graft	1	0,5 %	
	Tidligere udskiftning af aortaklappen	1	0,5 %	
	Tidligere udskiftning af mitralklappen	0	0,0 %	
	Andet	27	14,8 %	
	Klapstørrelse	19 mm	17	9,2 %
		21 mm	35	19,0 %
23 mm		70	38,0 %	
25 mm		38	20,6 %	
27/29 mm		24	13,0 %	

Bemærkninger:

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

Mitralpatientgruppe ved operationen

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

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

Tabel 7: Antal implanterede og år efter klapstørrelse

Antal patienter med implanteret aortaklap og antal patientår efter klapstørrelse

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

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

Antal patienter med implanteret mitralklap og antal patientår efter klapstørrelse

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

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

Tabel 8: Udfald af klapeffektivitet

Udfald af aortaeffektivitet, funktionel NYHA-klassifikation¹

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

NYHA-klasse	Præoperativ vurdering (Nd = 184)		Postoperative vurderinger					
			1 år (10-14 måneder) (Nf = 138 Nd = 129) ²		2 år (22-26 måneder) (Nf = 66 Nd = 66)		3 år (34-38 måneder) (Nf = 37 Nd = 36)	
			n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	9	4,9	83	64,3	48	72,7	20	55,6
II	91	49,5	35	27,1	12	18,2	10	27,8
III	79	42,9	4	3,1	6	9,1	4	11,1
IV	5	2,7	0	0	0	0	0	0
Ubestemt ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Mangler ⁵	0	Ikke relevant	9	Ikke relevant	0	Ikke relevant	1	Ikke relevant

Bemærkninger:

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

Udfald af mitraleffektivitet, funktionel NYHA-klassifikation¹

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

NYHA-klasse	Præoperativ vurdering (Nd = 229)		Postoperative vurderinger					
			1 år (10-14 måneder) (Nf = 134 Nd = 127) ²		2 år (22-26 måneder) (Nf = 74 Nd = 69)		3 år (34-38 måneder) (Nf = 44 Nd = 42)	
			n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	5	2,2	85	66,9	35	50,7	14	33,3
II	68	29,7	29	22,8	24	34,8	22	52,4
III	134	58,5	5	3,9	5	7,2	6	14,3
IV	18	7,9	0	0	1	1,4	0	0
Ubestemt ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Mangler ⁵	0	Ikke relevant	7	Ikke relevant	5	Ikke relevant	2	Ikke relevant

Bemærkninger:

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

Tabel 9: Effektiviteten af udfaldet, hæmodynamiske resultater

Effektiviteten af udfaldet, aorta, hæmodynamiske resultater¹

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

Hæmodynamisk parameter	Resultater efter klappstørrelse									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Lige efter operationen (< 30 dage), N_i² = 184										
Middelgradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Gennemsnit ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min., maks.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Gennemsnit ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min., maks.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitation ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9 %	14	35,0 %	31	43,1 %	19	50,0 %	9	37,5 %
•1-2+	12	54,6 %	25	62,5 %	37	51,4 %	19	50,0 %	13	54,2 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	2,8 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgængelig	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 år efter operationen, N_i = 138										
Middelgradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Gennemsnit ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min., maks.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Gennemsnit ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min., maks.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitation	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0 %	6	21,4 %	24	40,0 %	12	40,0 %	5	23,8 %
•1-2+	11	68,8 %	21	75,0 %	33	55,0 %	16	53,3 %	15	71,4 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,3 %	2	6,7 %	1	4,8 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgængelig	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 år efter operationen, N_i = 103 (i alt 2 års (66) og 3 års (37) opfølgning)										
Middelgradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Gennemsnit ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min., maks.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Gennemsnit ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min., maks.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitation	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0 %	9	24,3 %	27	39,7 %	17	47,2 %	7	28,0 %
•1-2+	12	60,0 %	25	67,6 %	37	54,4 %	16	44,4 %	17	68,0 %
•3+	2	10,0 %	0	0,0 %	3	4,4 %	2	5,6 %	1	4,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,8 %	0	0,0 %
•Ikke tilgængelig	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Bemærkninger:

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

Effektiviteten af udfaldet, mitral, hæmodynamiske resultater¹

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

Hæmodynamisk parameter	Resultater efter klappstørrelse					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Lige efter operationen (< 30 dage), N_i² = 216						
Middelgradient ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Gennemsnit ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min., maks.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Gennemsnit ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min., maks.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitation ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4 %	73	70,2 %	40	71,4 %
•1-2+	4	14,3 %	25	24,0 %	16	28,6 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgængelig	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 år efter operationen, N_i = 134						
Middelgradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Gennemsnit ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min., maks.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Gennemsnit ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min., maks.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitation	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3 %	53	80,3 %	23	79,3 %
•1-2+	3	20,0 %	11	16,7 %	6	20,7 %
•3+	1	6,7 %	1	1,5 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgængelig	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

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

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

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

Tabel 11: Hyppigheder af sene, postrandomiserede, linealiserede komplikationer for højrisiko-AVR-gruppen

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

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

Tabel 12: Non-inferioritetsanalyser

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

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

Tabel 13: Objektive analyser af ydelseskriteriet for behandlingsgruppen














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

CI = Konfidensinterval

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

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

Tabel 14: Definitioner

	AUTORISERET REPRÆSENTANT I DET EUROPÆISKE FÆLLESSKAB		MÅ IKKE ANVENDES, HVIS PAKKEN ER BESKADIGET
	PRODUCENT		MÅ IKKE GENBRUGES
	KONSULTER BRUGSANVISNINGERNE		ANVENDES INDEN
 www.onxlti.com/ifu/hv	KONSULTER BRUGSANVISNINGERNE		SERIENUMMER
	KATALOGNUMMER		FREMSTILLINGSDATO
	DAMPSTERILISERET		MÅ IKKE GENSTERILISERES
	MR CONDITIONAL (BETINGET MR-GODKENDT)		

ON-X® HARTKLEPPROTHESE

GEBRUIKSAANWIJZING

On-X® mitraalklep met standaard hechtring

On-X® mitraalklep met Conform-X® hechtring

On-X® aortaklep met standaard hechtring en uitgebreide houder

On-X® aortaklep met Conform-X® hechtring en uitgebreide houder

On-X® aortaklep met anatomische hechtring en uitgebreide houder

De huidige revisie van alle On-X LTI Gebruiksaanwijzingen is te vinden op: <http://www.onxlti.com/ifu>

INHOUD

ON-X® HARTKLEPPROTHESE	123
GEBRUIKSAANWIJZING	125
1. BESCHRIJVING INSTRUMENT	125
2. INDICATIES VOOR GEBRUIK	125
3. CONTRA-INDICATIES	125
4. WAARSCHUWINGEN EEN VOORZORGSMAATREGELEN	126
4.1 WAARSCHUWINGEN	126
4.2 VOORZORGSMAATREGELEN	126
5. MOGELIJKE BIJWERKINGEN	126
6. INDIVIDUALISATIE VAN BEHANDELING	126
6.1 SPECIFIEKE PATIËNTPOPULATIE	127
7. PATIËNTBEGELEIDING	127
8. WIJZE VAN LEVERING	127
8.1 BESCHIKBARE MODELLEN EN MATEN	127
8.2 VERPAKKING	127
8.3 OPSLAG	128
8.4 ACCESSOIRES	128
8.5 REINIGEN EN STERILISEREN VAN ACCESSOIRES	129
9. GEBRUIKSINSTRUCTIES	129
9.1 ARTSENTRAINING	129
9.2 STERILISATIE EN HERSTERILISATIE	129
9.3 INSTRUCTIES VOOR HANTERING EN VOORBEREIDING	129
9.4 IMPLANTATIE VAN HET HULPMIDDEL	131
9.5 HECHTTESNIJEN	132
9.6 BEOORDELING VAN KLEPBLADBEWEGING EN KLEPROTATIE ..	133
9.7 KLEPRICHTING	133
10. POSTOPERATIEVE INFORMATIE	133
10.1 COMPATIBILITEIT MET MAGNETISCHE RESONANTIEBEELDVORMING (MRI)	133
10.2 GERETOURNEERDE GOEDEREN	134
11. PATIËNTINFORMATIE	134
11.1 PATIËNTREGISTRATIE	134
11.2 PATIËNTREGISTRATIEKAART	134
11.3 INFORMATIEBROCHURE VOOR DE PATIËNT	134
12. UITSLUITING VAN GARANTIE	134
BIJLAGE A	135
1. BIJWERKINGEN	135
1.1 WAARGENOMEN BIJWERKINGEN	135
2. KLINISCHE STUDIES	135
2.1 ONDERZOEK VÓÓR HET OP DE MARKT BRENGEN	135
2.2 ONDERZOEK NA HET OP DE MARKT BRENGEN VAN LAGERE DOEL-ANTISTOLLING	135

LIJST MET AFBEELDINGEN

Afbeelding 1: Aorta- en mitraalprofielen.....	125
Afbeelding 2: Aorta- en mitraalklephouders.....	127
Afbeelding 3a: Maatbepaler en replica-maatbepaler	128
Afbeelding 3b: Maatbepaler	128
Afbeelding 4: Instrumenthandgreep	129
Afbeelding 5: Rotator.....	129
Afbeelding 6: Klepbladvoeler	129
Afbeelding 7a. Draaiopening	130
Afbeelding 7b. Verwijderen door aan het lipje te trekken...	130
Afbeelding 7c. ...of omkeren in steriele veld	130
Afbeelding 8a. Trekopening	130
Afbeelding 8b. Verwijderen door aan het lipje te trekken.....	130
Afbeelding 8c. ...of omkeren in steriele veld	130
Afbeelding 9. De binnencontainer openen	131
Afbeelding 10. De instrumenthandgreep aanbrengen	131
Afbeelding 11. Aortareplica-maatbepalers controleren de aortaklep	131
Afbeelding 12. Supra-annulaire kleppositionering	132
Afbeelding 13. Dwarsdoorsnedes hechtring	132
Afbeelding 14. De klephouder verwijderen	132
Afbeelding 15. Kleprotator aanbrengen.....	133
Afbeelding 16. Draaias van de mitraalklep anti-anatomisch geplaatst.....	133
Afbeelding 17. INR-verdeling	137

LIJST MET GRAFIEKEN

Grafiek 1: Follow-up patiënten na verloop van tijd.....	139
---	-----

LIJST MET TABELLEN

Tabel 1: Specificaties On-X Valve (millimeter).....	127
Tabel 2: Selecties van maatbepalers.....	128
Tabel 3: Waargenomen frequentie bijwerkingen bij aortavervanging	139
Tabel 4: Waargenomen frequentie bijwerking bij mitraalvervanging	140
Tabel 5: Pre-operatieve demografische patiëntgegevens	140
Tabel 6: Operatieve demografische patiëntgegevens	141
Tabel 7: Aantal geïmplantéerd en jaren per klepmaat	142
Tabel 8: Resultaten klepeffectiviteit.....	142
Tabel 9: Effectiviteitsresultaten, hemodynamische resultaten	143
Tabel 10: Pre-operatieve kenmerken van test- en controlegroepen voor hoogrisico AVR-groep.....	144
Tabel 11: Post-randomisatie gelineariseerde late bijwerkingsfrequentie voor hoogrisico AVR-groep.....	144
Tabel 12: Non-inferioriteit analyses.....	145
Tabel 13: Objectieve prestatiecriteria-analyse voor behandelingsgroep....	145
Tabel 14: Definities.....	146

GEBRUIKSAANWIJZING

LET OP: in de Verenigde Staten mag dit instrument volgens federale wetgeving alleen worden gekocht door of op verzoek van een arts.

1. BESCHRIJVING INSTRUMENT

De On-X® hartklepprothese (afbeelding 1) is een mechanische hartklep met twee klepbladen die bestaat uit een klepopening en twee klepbladen. Het instroomgebied van de opening bevat een uitgewaaierde inlaat om stroomturbulentie te verminderen, en de uitstroomrand bevat bladbeschermingen ter bescherming van de klepbladen in gesloten stand. De klepbladen roteren rond tabs in de binnenomtrek van de ringvormige opening. In de gesloten stand vormt elk klepblad een nominale hoek van 40° relatief aan het vlak van de opening. In de geopende stand vormt het vlak van elk klepblad een nominale hoek van 90° relatief aan het vlak van de opening. De bladen hebben een boogbeweging van 50° naar de gesloten stand.

De opening bestaat uit grafietsubstraat met een coating van On-X® koolstof, een pure vorm van ongelegeerde pyrolytische koolstof. De bladen bestaan uit On-X® koolstof afgezet op een grafietsubstraat, dat is geïmpregneerd met 10 gewicht% wolfram om in radiopaciteit te voorzien.

De hechtring is vervaardigd van polytetrafluoroethyleen (PTFE) weefsel die door middel van titanium borgringen en 5-0 hechtmateriaal zijn bevestigd aan de opening. Deze wijze van hechtringbevestiging aan de opening maakt rotatie van de hechtring in situ mogelijk tijdens implantatie. De hechtring bevat richtingsmarkeringen voor de kleprijchting.

De On-X® hartklepprothese is beschikbaar in 3 aorta- en 2 mitraalhechtring-configuraties. Alle aortaconfiguraties zijn beschikbaar in de maten 19, 21, 23, 25 en 27/29 mm. De standaard mitraal-hechtring is beschikbaar in de maten 23, 25, 27/29 en 31/33; de Conform-X® hechtring alleen beschikbaar is in maat 25/33.

Aortakleppen, maat 19 mm t/m 25 mm, zijn ontworpen voor een intrasupra-annulaire hechtringpositie, terwijl klepmaat 27/29 mm is ontworpen voor een intra-annulaire hechtringpositie. Alle mitraalklepmaat zijn ontworpen voor de supra-annulaire hechtringpositie.

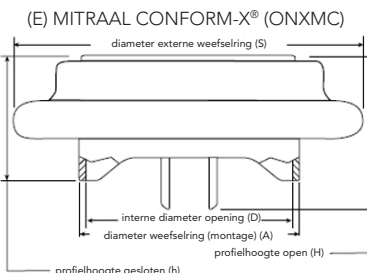
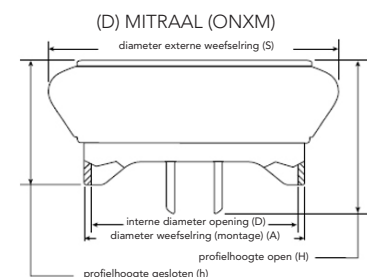
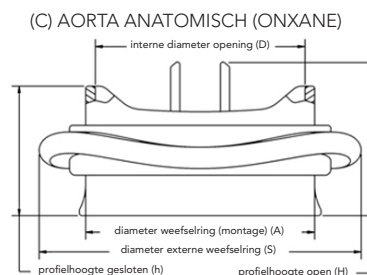
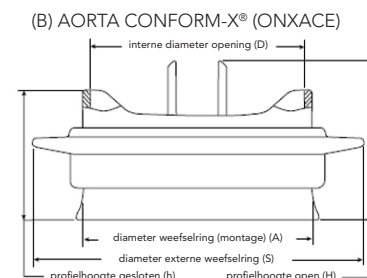
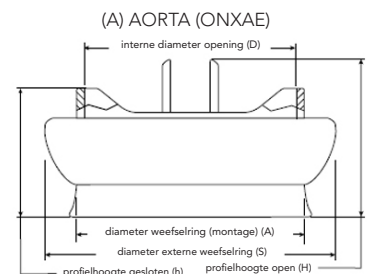
2. INDICATIES VOOR GEBRUIK

De On-X hartklepprothese is geïndiceerd voor de vervanging van zieke, beschadigde of slecht functionerende natuurlijke hartkleppen of hartklepprothesen op aorta- of mitraalposities.

3. CONTRA-INDICATIES

De On-X hartklepprothese is gecontra-indiceerd bij patiënten die geen antistollingsmiddelen verdragen.

Afbeelding 1: Aorta- en mitraalprofielen
(zie tabel 1 voor bijbehorende afmetingen)



4. WAARSCHUWINGEN EEN VOORZORGSMATREGELEN

4.1 Waarschuwingen UITSLUITEND BEDOELD VOOR EENMALIG GEBRUIK.

Gebruik de On-X hartklepprothese niet indien:

- de prothese is gevallen, beschadigd is of anderszins verkeerd behandeld is;
- de vervaldatum is verstreken;
- de speciale verzegeling is verbroken;
- het serienummer op het etiket niet overeenkomt met het serienummer op het label van de houder.

Passeer geen katheter, chirurgisch instrument of transveneuze stimulatie-elektrode door de prothese aangezien dit klepinsufficiëntie, schade aan de klepbladen, losraking van de klepbladen en/of verstrikking van de katheter/het instrument/de elektrode kan veroorzaken.

Steriliseer de On-X hartklepprothese NIET opnieuw.

4.2 Voorzorgsmaatregelen

Hanteer de prothese alleen met On-X hartklepprothese-instrumenten van On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Er mogen alleen On-XLTI On-X hartklepprothese-maatbepalers worden gebruikt tijdens de selectie van de klepmaat; het gebruik van andere maatbepalers kan leiden tot een incorrecte klepselectie.

Vermijd contact met de koolstofoppervlakken van de klep met handschoenen of metalen of schurende instrumenten aangezien dit schade aan het klepoppervlak kan toebrengen die niet met het blote oog is waar te nemen. Dit kan leiden tot een versnelde structurele disfunctie van de klep, ontglippen van het klepblad of een nidus voor trombusvorming.

Vermijd schade aan de prothese door het toepassen van teveel kracht op de opening of de klepbladen.

5. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Bijwerkingen die mogelijk in verband staan met het gebruik van hartklepprothesen (in alfabetische volgorde) omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- angina
- hartritmestoornis
- endocarditis
- hartfalen
- hemolyse
- hemolytische anemie
- hemorragie
- myocardinfarct
- verstrikking prothesebled (beknelling)
- niet-structurele prothesedisfunctie
- prothesepannus
- perivalvulaire lek prothese
- terugstroming prothese

- structurele disfunctie prothese
- prothesetrombose
- beroerte
- trombo-embolie

Het is mogelijk dat deze complicaties leiden tot:

- nieuwe operatie
- explantatie
- permanente invaliditeit
- overlijden

Mechanische hartklepprothesen produceren geluiden; dit is een normale functie van de werking. Bij sommige patiënten kunnen deze geluiden bezwaarlijk zijn.

Verklaring betreffende het risico bij hergebruik

In overeenstemming met de EU-richtlijn voor medische hulpmiddelen, 93/42/EEG, Bijlage I, deel 13.6h, moet de fabrikant van het hulpmiddel informatie geven met betrekking tot de risico's van hergebruik van een hulpmiddel voor eenmalig gebruik. Om die reden leggen wij de volgende verklaring af:

De geïmplanteerde On-X hartklepprothese is uitsluitend ontworpen voor eenmalig gebruik. Hergebruik dit instrument niet. Naast de risico's die worden vermeld in paragraaf 5 kan hergebruik complicaties veroorzaken bij de ingreep, waaronder beschadiging van het hulpmiddel, verminderde biocompatibiliteit van het hulpmiddel en besmetting van het hulpmiddel. Hergebruik kan leiden tot infectie, ernstig letsel of overlijden van de patiënt.

6. INDIVIDUALISATIE VAN BEHANDELING

Antistolling – er moet een adequate antistollings- of antistolling/antiaggregantia behandeling worden toegediend. De selectie van een antistollings- of antistolling/antiaggregantia behandeling is gebaseerd op de specifieke behoeften van de patiënt en de klinische situatie.

Patiënten met een On-X klep op de aortakleppositie moeten langdurig worden behandeld met antistollingsmiddelen met een internationaal normalisatieratio (INR) van 2,0 - 3,0 gedurende de eerste 3 maanden na de klepvervangingsingreep, waarna de INR moet zijn verlaagd naar 1,5 - 2,0. Patiënten met een On-X klep op de mitraalkleppositie of op meerdere klepposities moeten continu op een INR van 2,5 - 3,5 worden gehouden na de klepvervangingsingreep. Tevens wordt aanvulling van een dagelijkse dosis aspirine van 75 tot 100 mg aangeraden voor patiënten met een On-X klep op elke positie, tenzij er een contra-indicatie is voor het gebruik van aspirine.

Studies hebben aangetoond dat een stabiele controle van INR betere klinische resultaten oplevert en dat patiënten regelmatig moeten worden gecontroleerd. Het toepassen van thuiscontrole voor een stabiele INR-controle wordt aanbevolen.

6.1 Specifieke patiëntpopulatie

De veiligheid en effectiviteit van de On-X hartklepprothese is niet vastgesteld voor de volgende specifieke populaties, aangezien deze populaties niet zijn onderzocht:

- patiënten die zwanger zijn;
- patiënten die borstvoeding geven;
- patiënten met chronische endocarditis;
- patiënten waarbij long- of tricuspidaalvervanging nodig is.

7. PATIËNTBEGELEIDING

- Patiënten met klepprothesen die tandheelkundige ingrepen of andere mogelijke bacteriële ingrepen ondergaan dienen een profylactische behandeling met antibiotica te ondergaan.
- Patiënten hebben een antistollings- of antistolling/antiaggregantia behandeling nodig.
- Patiënten moeten worden aangemoedigd de patiënt-identificatiekaart van de klep in te vullen en altijd bij zich te dragen.

8. WIJZE VAN LEVERING

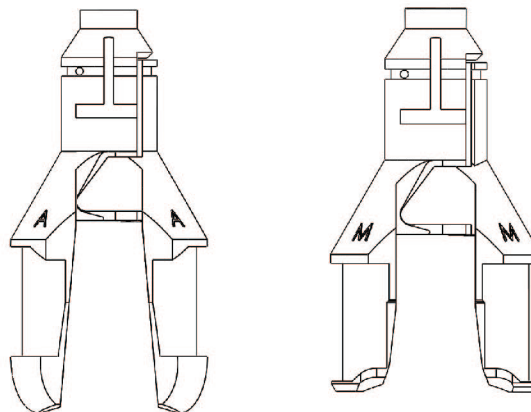
8.1 Beschikbare modellen en maten

De On-X hartklepprothese is beschikbaar in 3 aorta- en 2 mitraalhechtring-configuraties. Alle aortaconfiguraties zijn beschikbaar in de maten 19, 21, 23, 25 en 27/29 mm. De standaard mitraal-hechtring is beschikbaar in de maten 23, 25, 27/29 en 31/33 mm; de Conform-X mitraal-hechtring is alleen beschikbaar in maat 25/33.

Aortakleppen, maat 19 mm t/m 25 mm, zijn ontworpen voor een intrasupra-annulaire hechtringpositie, terwijl klepmaat 27/29 mm is ontworpen voor een intra-annulaire hechtringpositie. Alle mitraalklepmaten zijn ontworpen voor de supra-annulaire hechtringpositie.

Afbeelding 2: Aorta- en mitraalklephouders

Uitgebreide aortaklephouder mitraalklephouder



De dimensionale en modelspecificaties voor alle beschikbare maten van de On-X hartklepprothese worden getoond in tabel 1 en afbeelding 1. Het symbool SZ op de verpakking, etiketten op de container en implantaatregistratiekaart verwijst naar de weefselringdiameter van de klep in millimeter.

8.2 Verpakking

De On-X hartklepprothese wordt steriel geleverd, gemonteerd op een houder, in een dubbel verzegelde plastic container. Het pakket bevat de volgende onderdelen:

- Buitendoos
- Patiëntregistratiekaart
- Plastic container met klep
- Implantaatregistratiekaart
- Plastic klephouder
- Etiket met serienummer klep
- Gebruiksaanwijzing (brochure of website-naslagkaart)

Instrumenten voor implantatie van de On-X hartklepprothese worden afzonderlijk geleverd, **NIET STERIEL**, en moeten vóór gebruik worden gereinigd en gesteriliseerd zoals wordt omschreven in paragraaf 8.5.

Tabel 1: Specificaties On-X Valve (millimeter)

Modelaanduiding	Maat/type	Weefselannulus (montage-) diameter (A)	Interne diameter opening (D)	Diameter externe hechtring (S)	Profielhoogte (gesloten) (h)	Profielhoogte (open) (H)	Intern oppervlak opening (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aorta	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aorta	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aorta	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aorta	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aorta	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aorta Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aorta Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aorta Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aorta Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aorta Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aorta Anatomisch	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aorta Anatomisch	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aorta Anatomisch	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aorta Anatomisch	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aorta Anatomisch	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitraal	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitraal	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitraal	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitraal	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitraal Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Niet overal beschikbaar ** Niet beschikbaar in de VS

Raadpleeg afbeelding 1 voor locatie van gemeten afmetingen. De gegeven waarden zijn nominaal binnen de tolerantieband.

8.3 Opslag

De vervaldatum van de steriliteit van de On-X hartklepprothese staat vermeld op het etiket op de buitenverpakking. De inventaris moet goed worden bijgehouden zodat de protheses met de eerste vervaldatum eerst worden geïmplant, voordat de vervaldatum is verstreken. De klep moet ter bescherming tot aan het gebruik in de buitenverpakking worden bewaard. De opslagomgeving moet schoon, koel en droog zijn.

8.4 Accessoires

De On-X hartklepprothese is uitsluitend bedoeld voor gebruik met On-XLTI On-X instrumenten. De instrumenten, die afzonderlijk worden geleverd, worden als set geleverd, inclusief maatbepalers, rotators, een instrumenthandgreep en een klepbladvoeler. De instrumenten zijn herbruikbaar.

LET OP: maatbepalers en instrumenthandgrepen bevatten metalen delen die buigbaar zijn. Herhaaldelijke ombuiging van deze metalen delen kan leiden tot metaalmoeheid en breuken. Ter voorkoming van instrumentenbreuk tijdens het gebruik, moet de steel op oppervlaktescheurtjes worden geïnspecteerd vóór en nadat deze wordt gebogen. Indien oppervlaktescheurtjes door metaalmoeheid aanwezig zijn, moet de maatbepaler en/of instrumenthandgreep worden weggegooid en vervangen. Neem contact op met de On-XLTI klantenservice om vervangingsonderdelen te bestellen.

LET OP: klepbladvoelers en rotators zijn flexibel, maar zijn niet bedoeld om in een permanent andere vorm te verbuigen.

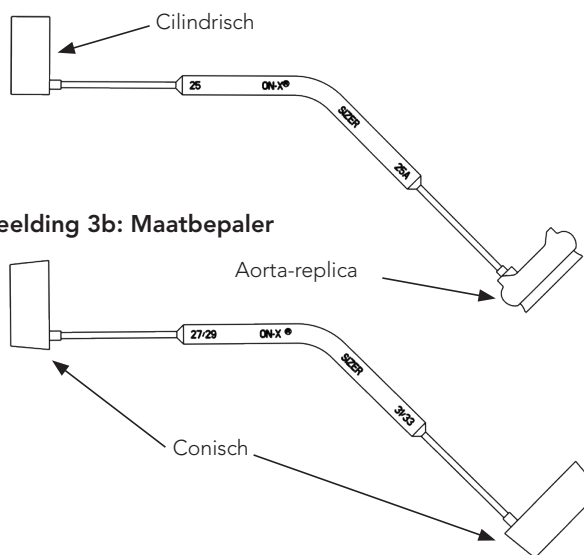
Maatbepaler

De maatbepaler wordt gebruikt om de diameter van de resulterende weefselsring te meten nadat de ring is voorbereid voor implantatie. De maatbepaler heeft aan elk uiteinde een buigbare steel. De maatbepalers zijn cilindrisch voor klepmaat 19 mm t/m 25 mm en conisch voor klepmaat 27/29 mm en 31/33 mm (afbeelding 3a en 3b). Raadpleeg tabel 2 om de selectie van de maatbepaler te vereenvoudigen.

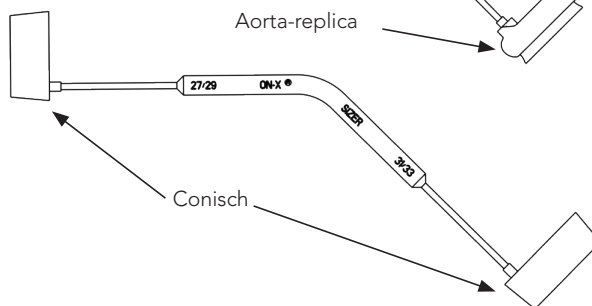
Replica-maatbepalers

Aortareplica-maatbepalers worden geleverd voor alle aortaklepmaten (afbeelding 3a). Ze zijn vormgegeven voor het standaard On-X aortaklepprofiel. Ze worden gebruikt na het meten voor standaard, Conform-X en anatomische hechtringconfiguraties voor passing van de aortaklep zonder belemmering van de kransslagaders. De vorm van de aortareplica-maatbepalers maat 19 t/m 25 is bedoeld voor intrasupra-annulaire plaatsing. De aortareplica-maatbepaler maat 27/29 is bedoel voor intra-annulaire plaatsing.

Afbeelding 3a: Maatbepaler en replica-maatbepaler



Afbeelding 3b: Maatbepaler



Tabel 2: Selecties van maatbepalers

Maat	Type klep	Keuze maatbepaler		Positie hechtring
		Type maatbepaler	Replica-maatbepaler gebruiken	
19	Aorta	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
21	Aorta	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
23	Aorta	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
25	Aorta	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
27/29	Aorta	Conisch	JA	Intra-annulair
19*	Aorta Conform-X	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
21*	Aorta Conform-X	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
23*	Aorta Conform-X	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
25*	Aorta Conform-X	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
27/29*	Aorta Conform-X	Conisch	JA	Intra-annulair
19*	Aorta Anatomisch	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
21*	Aorta Anatomisch	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
23*	Aorta Anatomisch	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
25*	Aorta Anatomisch	Cilindrisch	JA	Intrasupra-annulair
27/29*	Aorta Anatomisch	Conisch	JA	Intra-annulair
23*	Mitraal	Cilindrisch	NEE	Supra-annulair
25	Mitraal	Cilindrisch	NEE	Supra-annulair
27/29	Mitraal	Conisch	NEE	Supra-annulair
31/33	Mitraal	Conisch	NEE	Supra-annulair
25/33	Mitraal Conform-X	Cilindrisch of conisch	NEE	Supra-annulair

* Niet overal verkrijgbaar

Instrumenthandgreep

De instrumenthandgreep (afbeelding 4) vereenvoudigt het vasthouden van de klep of de rotator gedurende de ingreep. De instrumenthandgreep bestaat uit een handgreep, een buigbare steel en een tip.

Rotator

De kleprotator (afbeelding 5) wordt gebruikt voor het bijstellen van een klep in situ en kan worden gebruikt om klepbladmobiliteit te verifiëren. De rotator bestaat uit een plastic kop met een centraal gelokaliseerde klepbladvoeler en een aangesloten handgreep.

De rotator kan met en zonder aangesloten handgreep worden gebruikt. Om de rotator te bevestigen aan de instrumenthandgreep, plaatst u de tip van de handgreep rechtstreeks in de sleuf op het uiteinde van de handgreep van de rotator. De rotator klikt op de plaats nadat u licht indrukt.

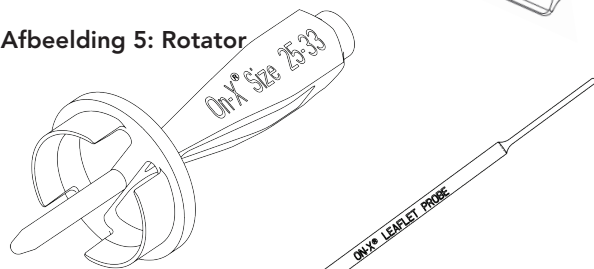
Klepbladvoeler

De klepbladvoeler (afbeelding 6) is een flexibele staaf met taps toelopende uiteinden. De klepbladvoeler kan worden gebruikt om de klepbladen voorzichtig te verplaatsen om te controleren of ze goed openen en sluiten.



Afbeelding 4: Instrumenthandgreep

Afbeelding 5: Rotator



Afbeelding 6:
Klepbladvoeler

8.5 Reinigen en steriliseren van accessoires

Instrumenten voor implantatie van de On-X hartklepprothese worden afzonderlijk geleverd, NIET STERIEL, en moeten vóór gebruik worden gereinigd en gesteriliseerd. Standaard ziekenhuisprocedures voor het reinigen van chirurgische instrumenten moeten worden toegepast. Opmerking: de metalen instrumenten zijn vervaardigd van titanium. De plastic instrumenten zijn vervaardigd van polyfenylsulfon. Materialen die in deze instrumenten zijn gebruikt, zijn bestand tegen stoom- en flash-stoomsterilisatie.

WAARSCHUWING: deze instrumenten worden NIET steriel geleverd. Ze moeten correct worden gereinigd en gesteriliseerd vóór elk gebruik.

WAARSCHUWING: steriliseer deze instrumenten NIET met een andere methode dan stoom. Indien andere sterilisatiemethodes worden gebruikt, kan schade optreden van bepaalde onderdelen.

WAARSCHUWING: de rotator moet van de handgreep worden verwijderd na gebruik en vóór reiniging. Er moet meer kracht dan bij het aanbrengen worden toegepast om de rotator uit de handgreep te verwijderen.

9. GEBRUIKSINSTRUCTIES

WAARSCHUWING: Gebruik de On-X hartklepprothese niet indien:

- de prothese is gevallen, beschadigd is of anderszins verkeerd behandeld is;
- de vervaldatum is verstreken;
- de speciale verzegeling is verbroken;
- het serienummer op het etiket niet overeenkomt met het serienummer op het label van de houder.

9.1 Artsentraining

Er is geen speciale training vereist voor het implanteren van de On-X hartklepprothese. De techniek voor het implanteren van deze prothese is gelijk aan de techniek die wordt gebruikt voor het implanteren van andere hartklepprothesen.

9.2 Sterilisatie en hersterilisatie

De On-X hartklepprothese wordt steriel geleverd. Gebruik de klep niet als de vervaldatum van de steriliteit is verstreken, als de hartklepcontainer bij het verwijderen uit de buitenverpakking is beschadigd of als het steriliteitszegel is verbroken. Bel de On-XLTI klantenservice voor het retourneren van de klep en het bestellen van een vervangende klep.

WAARSCHUWING: als de klep tijdens een ingreep uit de verpakking wordt verwijderd, maar niet wordt gebruikt, dan mag deze niet opnieuw worden verpakt of worden gesteriliseerd. In dit geval moet de klep aan On-XLTI worden geretourneerd. Neem contact op met de klantenservice voordat een klep wordt geretourneerd.

WAARSCHUWING: steriliseer de On-X hartklepprothese niet opnieuw.

9.3 Instructies voor hantering en voorbereiding

LET OP: hanteer de prothese alleen met On-XLTI instrumenten voor hartklepprothesen. Er mogen alleen On-XLTI On-X hartklepprothese-maatbepalers worden gebruikt tijdens de selectie van de klepmaat; het gebruik van andere maatbepalers kan leiden tot een incorrecte klepselectie.

LET OP: Vermijd contact met de koolstofoppervlakken van de klep met handschoenen of metalen of schurende instrumenten aangezien dit schade aan het klepoppervlak kan toebrengen die niet met het blote oog is waar te nemen. Dit kan leiden tot een versnelde structurele disfunctie van de klep, ontglippen van het klepblad of een nidus voor trombusvorming.

LET OP: vermijd schade aan de prothese door het toepassen van teveel kracht op de opening of de klepbladen.

Omloopverpleegkundige

1. Controleer de vervaldatum op de buitenverpakking.

WAARSCHUWING: gebruik de On-X hartklepprothese niet als de vervaldatum is verstreken. Als de klep ongebruikt is, de plastic container onbeschadigd is en de vervaldatum voor de steriliteit is verstreken, dan moet de klep worden geretourneerd aan On-XLTI.

2. Verwijder de container met de klep en bijsluiters uit de buitenverpakking. Inspecteer de container op beschadigingen.

WAARSCHUWING: gebruik de On-X hartklepprothese niet als de prothese gevallen, beschadigd of onjuist behandeld is. Gebruik een andere klep als er beschadigingen worden aangetroffen en maak bij de On-XLTI klantenservice een afspraak om de klep te retourneren.

3. Vul de implantaatregistratiekaart zo volledig mogelijk in volgens de geldende wetgeving en retourneer de klep zo spoedig mogelijk aan On-XLTI. Op deze manier kan de patiënt worden opgenomen in de opvolgdatabase, hetgeen van belang kan zijn voor toekomstige meldingen betreffende de klep. Overhandig de registratiekaart aan de patiënt of bewaar deze bij de gegevens van de patiënt.

4. Open de buitenverpakking.

Verpakking met draaiopening: Roteer het deksel linksom totdat deze niet verder kan en verwijder het deksel van de container (afbeelding 7a).

Verpakking met Tyvek® trekopening: Pak het treklijpje in de hoek vast en trek dit naar het midden van de container (afbeelding 8a). Trek het deksel volledig los.

5. De operatieassistent kan de steriele binnencontainer uit de buitencontainer verwijderen door voorzichtig aan het lipje bovenop de binnencontainer te trekken (afbeelding 7b of afbeelding 8b). De binnencontainer wordt vervolgens op de instrumentenschaal geplaatst. De binnencontainer kan ook in het steriele veld worden geplaatst door de buitencontainer voorzichtig om te keren boven het steriele veld (afbeelding 7c of afbeelding 8c) en de binnencontainer in het steriele veld te laten glijden.

Operatieassistent/chirurg:

1. Controleer de speciale verzegeling van de binnencontainer.

WAARSCHUWING: gebruik de On-X hartklepprothese niet als de speciale verzegeling verbroken is. Als de speciale verzegeling verbroken is, gebruik dan een andere klep en maak een afspraak voor retournering bij de On-XLTI klantenservice.

Verpakking met draaiopening

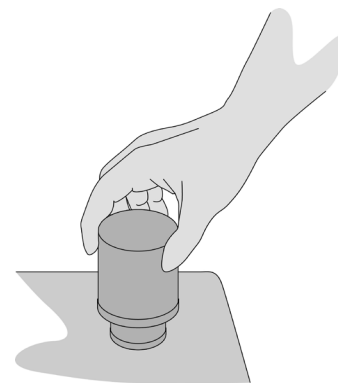
Afbeelding 7a. Draaiopening



Afbeelding 7b. Verwijderen door aan het lipje te trekken...



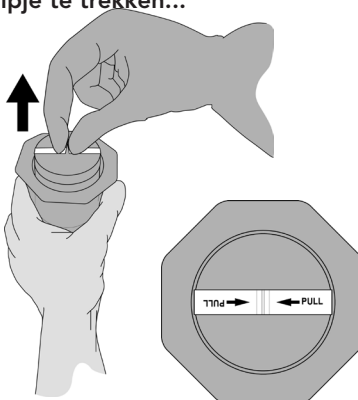
Afbeelding 7c. ...of omkeren in steriele veld

**Verpakking met trekopening**

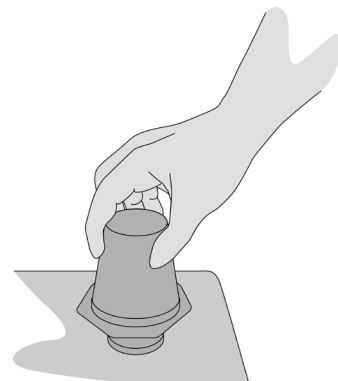
Afbeelding 8a. Trekopening



Afbeelding 8b. Verwijderen door aan het lipje te trekken...



Afbeelding 8c. ...of omkeren in steriele veld



- Open de binnencontainer door het deksel licht te draaien om de speciale verzegelingen los te maken (afbeelding 9) en het deksel van de onderkant te verwijderen.
- Druk de tip van de instrumenthandgreep in de sleuf op de klephouder totdat deze stevig vastklikt (afbeelding 10). Til de klep voorzichtig uit de container en schuif de houderplaat van de houder af.

Pak de hechtring voorzichtig vast, met handschoenen aan, en draai de instrumenthandgreep voorzichtig een kant op. De klep moet makkelijk roteren in de hechtring. Stop het testen van de rotatie met een richtingsmarkering die op een lijn ligt met de draaias.

WAARSCHUWING: gebruik de On-X hartklepprothese niet als de klep niet makkelijk draait. Gebruik een andere klep en maak een afspraak voor retournering bij de On-XLTI klantenservice.

Afbeelding 9. De binnencontainer openen



Afbeelding 10. De instrumenthandgreep aanbrengen

- Controleer of het serienummer op het etiket gelijk is aan het nummer op de buitenverpakking.

WAARSCHUWING: gebruik de On-X hartklepprothese niet als het serienummer op het etiket niet overeenkomt met het nummer op het label van de container. Gebruik een andere klep en maak een afspraak voor retournering bij de On-XLTI klantenservice.

- Verwijder het etiket met het serienummer door de hechting voor bevestiging aan de klep door te knippen. Indien gewenst kan het etiket worden gebruikt om, onmiddellijk na verwijdering, de steriliteit te controleren door middel van standaard cultuurtechnieken.
- De klep is nu gereed voor implantatie. Om het positioneren tijdens implantatie te vergemakkelijken, kan de steel van de instrumenthandgreep worden gebogen door de uiteinden van de handgreep en de steel vast te pakken en te buigen. Pak de klep zelf niet vast.

WAARSCHUWING: gebruik de klep NIET als hefboom bij het buigen van de instrumenthandgreep. Dit kan de klep beschadigen en leiden tot mechanische uitval.

9.4 Implantatie van het hulpmiddel

WAARSCHUWING: alle accessoires moeten vóór gebruik worden gereinigd en gesteriliseerd volgens de instructies van de instrumenten.

Opmeting

Gebruik alleen maatbepalers voor On-X hartklepprothese voor het meten van de ring. Maatbepalers bevatten cilindrische, conische en aortareplica-uiteinden. Raadpleeg tabel 2 om het selecteren van de maatbepaler te vereenvoudigen.

Cilindrische maatbepalers zijn bedoeld voor klepmaat 19 mm t/m 25 mm. Conische maatbepalers zijn bedoeld voor klepmaten 27/29 mm en 31/33 mm. Deze typen maatbepalers kunnen voor zowel aorta- als mitraalkleppen worden gebruikt.

De juiste klepmaat wordt bepaald door het realiseren van een comfortabele, niet strakke, aanbrenging van de maatbepaler in de ring. Als een comfortabele aanbrenging is gerealiseerd, wordt de bijbehorende klepmaat aangegeven door de identificatie op de maatbepaler. On-X Conform-X mitraalhartklepprothesen kunnen worden gebruikt bij een comfortabele passing bij of tussen maat 25 en maat 33.

Aortareplica-maatbepalers worden geleverd voor alle aortaklepmaten. Voor aortakleppen van maat 19 mm t/m 25 mm worden de aortareplica-maatbepalers gebruikt om te controleren of de aortaklep goed kan worden aangebracht in de ring en of de kranslagaders onbelemmerd blijven. Aortakleppen maat 19 mm t/m 25 mm in standaard, Conform-X en anatomische hechtringconfiguraties zijn ontworpen om te passen in de ring bij implantatie zodat de blootgelegde koolstofuitwaaiering in de ring rust en de hechtring zich intrasupra-annulair bevindt (afbeelding 11).

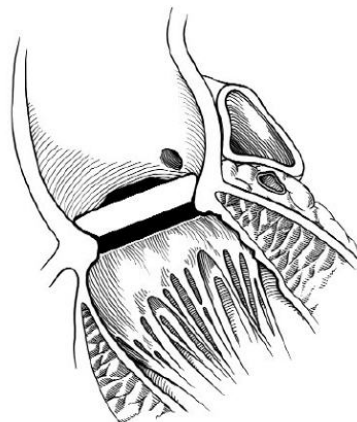
WAARSCHUWING: meet de hechting van de aortaklep maat 19 mm t/m 25 mm NIET om te passen in de klepring.

Aortakleppen maat 27/29 mm in standaard, Conform-X en anatomische hechtringconfiguraties zijn ontworpen voor plaatsing in een intra-annulaire positie en beschikken over een replica-maatbepaler om deze plaatsing na te bootsen.

Alle mitraalkleppen, inclusief de On-X Conform-X mitraalhartklepprothese, zijn ontworpen voor plaatsing in een supra-annulaire positie (afbeelding 12).

LET OP: vermijd overmeting van de klep, aangezien dit kan interfereren met de klepfunctie.

Afbeelding 11. Aortareplica-maatbepalers controleren de aortaklep



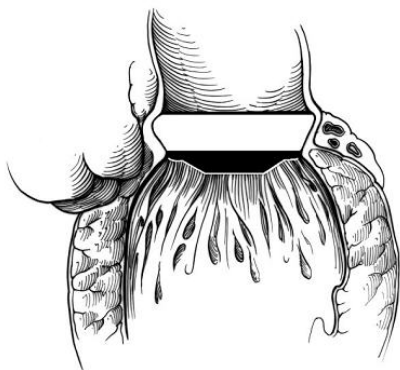
9.5 Hechttechnieken

Er zijn verschillende technieken voor het hechten mogelijk, afhankelijk van de voorkeur van de implanterende chirurg en de conditie van de patiënt. De aortaklep is zodanig ontworpen dat de weefselring tegen de uitwaaiing van de opening aan komt te liggen. In het algemeen zijn chirurgen het erover eens dat de niet buitenwaarts gedraaide onderbroken matrashechtingstechniek, met of zonder tampons, de beste manier is om de klepring aan te laten sluiten op het buitenoppervlak van de uitwaaiing.

De mitraalkleppen worden gewoonlijk geïmplanteerd met een getamponneerde of niet-getamponneerde buitenwaarts gedraaide matrashechtingstechniek, alhoewel niet buitenwaarts gedraaide ononderbroken hechttechnieken tevens met succes zijn toegepast.

LET OP: zorg er bij het plaatsen van de klep voor dat hechtmateriaal of anatomische structuren de klepbladbeweging niet storen. De rotatiemogelijkheid van de klep kan behulpzaam zijn bij het vermijden van afwijkende restpathologie die de klepbladbeweging zou kunnen storen.

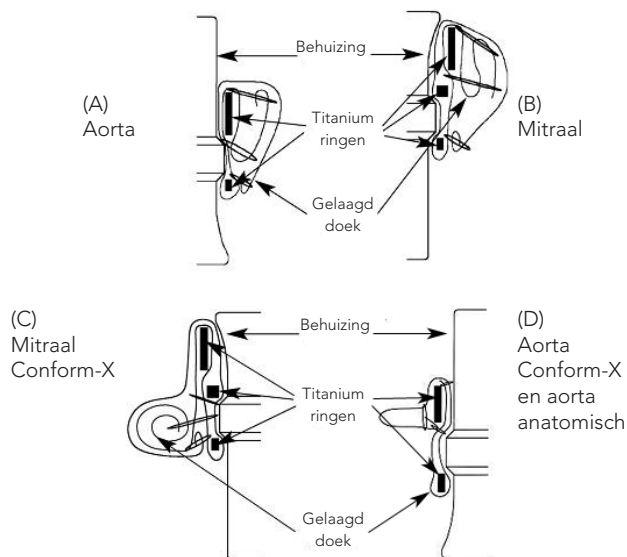
Afbeelding 12. Supra-annulaire kleppositionering



De hechtingen moeten door het middenpunt van de hechtring passeren. Op deze manier blijft de hechtring tevens flexibel en conform aan de klepring. Bovendien wordt voorkomen dat de hechtnaald in contact komt met de titanium ringen die in de hechtring liggen (afbeelding 13). De richtingsmarkeringen op de hechtring kunnen worden gebruikt als hulpmiddel bij het plaatsen van de hechtingen.

LET OP: bij de anatomische hechtring moeten de hechtingen bij de drie klepverbindingen overeenkomen met de richtingsmarkeringen op de hechtring.

Afbeelding 13. Dwarsdoorsnedes hechtring

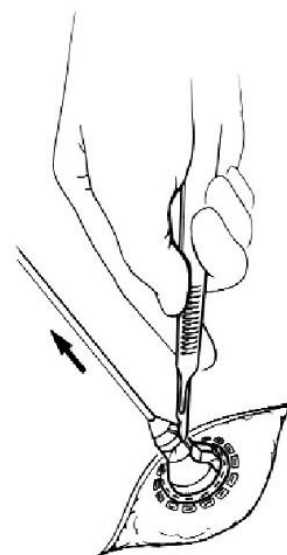


Als alle hechtingen zijn aangebracht, wordt de klep in de ring gebracht en worden de hechtingen vastgemaakt. Voor aortakleppen wordt aangeraden de eerste 3 knopen op gelijke afstand van elkaar te maken en halverwege de verbindingen de klep in de ring te stabiliseren. De houder wordt van de klep verwijderd door de hechtingen door te knippen zoals wordt getoond in afbeelding 14 en vervolgens de klephouder voorzichtig met de handgreep uit de klep te halen.

WAARSCHUWING: Probeer de klephouder NIET opnieuw in de klep aan te brengen nadat deze is verwijderd. Bij aorta- en mitraalkleppen horen klephouders voor gebruik in één richting die specifiek zijn voor één van beide kleptypen. (Figuur 2.)

LET OP: de hechtdraden moeten kort zijn zodat ze de klepbladbeweging niet hinderen.

Afbeelding 14. De klephouder verwijderen



9.6 Beoordeling van klepbladbeweging en kleprotatie

Klepbladbeweging testen

Als de klep is aangebracht, moet worden getest of de klepbladen ongehinderd kunnen bewegen. Gebruik om de klepbladmobiliteit te testen de rotatorsonde of de klepbladsonde om de klepbladen voorzichtig te bewegen en te controleren of ze ongehinderd openen en sluiten.

WAARSCHUWING: test de klepbladmobiliteit alleen met de OnXLTI klepbladsonde of de klepbladsonde aan het uiteinde van de rotator.

Rotatie

Als de klepbladen niet ongehinderd bewegen, roteert u de klep voorzichtig in een richting totdat een positie wordt bereikt waarbij het klepblad niet langer gehinderd wordt.

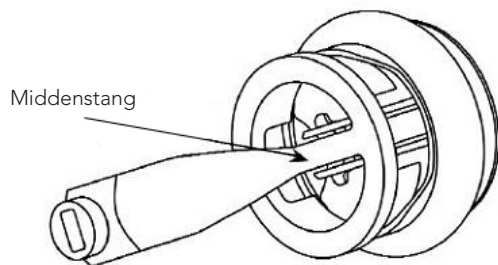
LET OP: probeer de klep niet te roteren als er een aanzienlijke weerstand wordt ervaren bij de rotatie. De vereiste torsie om de klep in situ te roteren moet ongeveer hetzelfde zijn als bij het testen van de rotatie vóór de implantatie. Als er merkbaar meer torsie nodig is voor rotatie, stopt u de rotatie. Als rotatie nodig is en niet kan worden uitgevoerd, verwijdert u de klep.

De rotator kan met en zonder aangesloten handgreep worden gebruikt. Bevestig, indien nodig, de instrumenthandgreep op de rotator door de tip van de instrumenthandgreep in de sleuf aan het uiteinde van de rotatorhandgreep aan te brengen totdat deze vastklikt.

WAARSCHUWING: gebruik alleen de On-XLTI rotator om de klep in situ te roteren. Gebruik alleen de bijbehorende maat rotator. Het gebruik van een incorrecte rotatormaat kan de klep beschadigen.

Breng, met de klepbladsonde van de rotator tussen de klepbladen en de middenstang uitgelijnd met de draaias van de klep, de kleprotator aan in de klep totdat deze losjes op zijn plaats zit (afbeelding 15).

Afbeelding 15. Kleprotator aanbrengen



LET OP: er mag geen weerstand worden gevoeld bij het aanbrengen van de rotator. Als weerstand wordt ervaren, stopt u, verwijdert u de rotator en lijnt u deze opnieuw uit voordat de rotator opnieuw wordt aangebracht.

Test de klepbladbeweging opnieuw na rotatie. Verwijder de klep als er geen ongehinderde klepbladbeweging kan worden bereikt.

9.7 Kleprichting

Aorta:

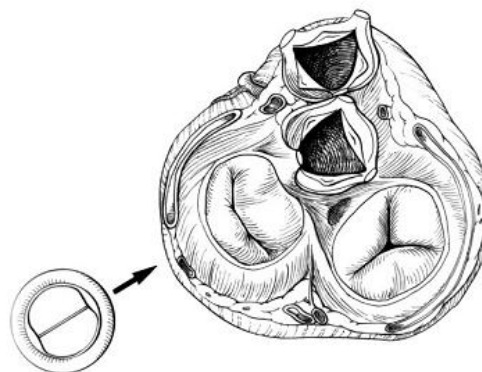
Gebaseerd op klinische studies is er geen voorkeursrichting voor de On-X aortahartklepprothese met de standaard, Conform-X of anatomische hechtringconfiguraties.

LET OP: bevestig zodra de klep is geïmplanteerd of de coronaire ostia vrij zijn van mogelijke belemmering.

Mitral:

De literatuur suggereert dat de draaias van de mitraalklep anti-anatomisch zou moeten worden geplaatst. Raadpleeg afbeelding 16.

Afbeelding 16. Draaias van de mitraalklep anti-anatomisch geplaatst



Mitral standaard en Conform-X

10. POSTOPERATIEVE INFORMATIE

10.1 Compatibiliteit met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)

*Opmerking: De volgende MRI-bevindingen gelden voor alle maten en hechtmanchetconfiguraties van On-X hartklepprothesen.

MR-voorwaardelijk: 

De On-X hartklepprothese, Conform-X mitraalhartklepprothese, maat 25-33*, is beoordeeld als MR-voorwaardelijk volgens de terminologie van de American Society for Testing and Materials (ASTM) International, aanduiding: F2503-08. Standaardpraktijk voor het markeren van medische apparaten en andere hulpmiddelen voor veiligheid in de magnetische resonantie-omgeving. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania, VS.

Niet-klinische tests hebben aangetoond dat de On-X Conform-X mitraalhartklepprothese, maat 25-33, MR-voorwaardelijk is. Een patiënt met dit hulpmiddel kan onder de volgende omstandigheden onmiddellijk na plaatsing veilig worden gescand:

Statisch magnetisch veld:

- Statisch magnetisch veld van 3 Tesla of minder
- Maximum ruimtelijke gradiënt magnetisch veld van 720 Gauss/cm of minder

MRI-gerelateerde verwarming:

In niet-klinische tests produceerde de On-X hartklepprothese, Conform-X mitraalhartklepprothese, maat 25-33, de volgende temperatuurstijging gedurende MRI bij 15 minuten scannen (d.w.z. per pulsreeks) in het 3-Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, VS) MR-systeem:

Hoogste temperatuurwijziging +1,6°C

Dientengevolge indiceerden de MRI-gerelateerde verwarmingsexperimenten voor de On-X Conform-X mitraalhartklepprothese, maat 25-33, bij 3 Tesla, met een RF-verzend/ontvangstspoel op een MR-systeem rapporteerde volledig lichaam gemiddelde SAR van 2,9 W/kg (d.w.z. behorend bij een calorimetriegemeten volledig lichaam gemiddelde waarde van 2,7 W/kg), dat de grootste hoeveelheid warmte die optrad in associatie met deze condities gelijk aan of minder was dan +1,6°C.

Artefactinformatie:

De MR-beeldkwaliteit kan in het geding komen als het interessegebied exact hetzelfde gebied is, of dicht bij de plaats van de On-X Conform-X mitraalklepprothesen, maat 25-33 ligt. Optimalisatie van de MR-beeldvormingsparameters kan nodig zijn om de aanwezigheid van dit apparaat te compenseren.

Pulsreeks	Afmeting signaallegte (mm ²)	Vlakoriëntatie
T1-SE	1.090	Parallel
T1-SE	686	Loodrecht
GRE	1.478	Parallel
GRE	1.014	Loodrecht

10.2 Geretourneerde goederen

Voor het retourneren van producten is voorafgaande toestemming van de On-XLTI klantenservice vereist. Neem contact op met de klantenservice voor vragen over de klep of toestemming voor retournering.

Licentie onder Amerikaanse patentnummers 5.308.361; 5.137.532; 5.545.216; 5.772.694; 5.641.324; 5.908.452; 5.284.676; 5.305.554; 5.328.713; 5.332.337; 5.336.259; 5.514.410; 5.677.061; 6.096.075; serienr. 09/010.449 toegestaan; serienr. 09/224.816 toegestaan; en overige vergunningen en patenten in aanvraag.

11. PATIËNTINFORMATIE**11.1 Patiëntregistratie**

In elk kleppakket zit een patiëntregistratiekaart en een implantaatregistratiekaart. On-XLTI verzoekt de implantaatregistratiekaart onmiddellijk in te vullen en te retourneren aan de On-XLTI klantenservice. Vul bij meerdere klepimplantaten een kaart in voor elke klep. On-XLTI gebruikt deze gegevens voor meldingsdoeleinden en als hulpmiddel voor het aanvullen van de voorraden in het ziekenhuis. Alle patiëntgegevens worden strikt vertrouwelijk behandeld en de vrijgave van patiëntidentificerende informatie wordt mogelijk verboden bij wet.

11.2 Patiëntregistratiekaart

Bij de prothese wordt een patiëntregistratiekaart geleverd. Patiënten moeten worden aangemoedigd deze kaart in te vullen en te allen tijde bij zich te dragen.

11.3 Informatiebrochure voor de patiënt

On-XLTI heeft een informatiebrochure voor de patiënt ontwikkeld die de arts aan de patiënt kan meegeven bij ontslag. U kunt uw On-XLTI verkoopvertegenwoordiger verzoeken om meerdere exemplaren.

12. UITSLUITING VAN GARANTIE

Vanwege de eerder vermelde complicaties die kunnen optreden bij het gebruik van hartklepprothesen en de kans op schade, zoals eerder gemeld, vóór, tijdens of na de implantatie, garandeert On-XLTI enkel dat het product overeenkomt met de standaard specificaties van On-XLTI. On-XLTI geeft geen andere garantie betreffende de functie van het product in gebruik en On-XLTI aanvaardt geen enkele aansprakelijkheid betreffende de resultaten van het gebruik van dit product. Het volledige risico voor gebruik van het product ligt bij de gebruiker. On-XLTI wijst alle aansprakelijkheid, met respect tot het product af, expliciet of impliciet, inclusief maar niet beperkt tot aansprakelijkheid betreffende de verkoopbaarheid van het product of de geschiktheid voor een bepaald doeleinde. On-XLTI kan niet aansprakelijk worden gesteld voor directe, speciale, gevolg- of incidentele schade of kosten gerelateerd aan het gebruik van het product. Geen enkele persoon heeft toestemming deze condities te wijzigen of On-XLTI te verplichten voor enige verantwoordelijkheid of garantie in verband met het gebruik van het product.

BIJLAGE A

Klinische informatie zoals wordt vereist door de FDA (VS)

1. BIJWERKINGEN

In de Europese studie vóór het op de markt brengen zijn in totaal 184 On-X hartkleprotheses geïmplantéerd in 184 patiënten in 11 centra. De gemiddelde follow-up was 2,2 jaar (bereik 0 tot 4,0 jaar) met een totaal van 411,8 patiënt-jaren. In de mitraalpositie zijn 229 kleppen geïmplantéerd in 229 patiënten in 16 centra. De gemiddelde mitraal follow-up was 1,8 jaar (bereik 0 tot 4,5 jaar) met een totaal van 417,9 patiënt-jaren.

Onder aortapatiënten zijn 7 sterfgevallen gemeld gedurende de studie waarvan 2 werden gekenmerkt als klepgerelateerd. De oorzaken van aortaklep-gerelateerde sterfte waren vroege trombo-embolie (1 patiënt) en onverwacht, onverklaarbaar overlijden (1 patiënt). Onder mitraalpatiënten zijn 18 sterfgevallen gemeld gedurende de studie waarvan 3 werden gekenmerkt als klepgerelateerd. De oorzaken van mitraalklep-gerelateerde sterfte waren vroege, ongecontroleerde bloeding (1 patiënt) en onverwacht, onverklaarbaar overlijden (2 patiënten).

1.1 Waargenomen bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerapporteerd in de klinische studie zoals wordt weergegeven in tabel 3 en 4.

2. KLINISCHE STUDIES

2.1 Onderzoek vóór het op de markt brengen

De klinische onderzoeken van On-X hartkleprotheses vóór het op de markt brengen zijn bedoeld om de veiligheid en effectiviteit van de klep bij aorta- en mitraalklepvervangings te bestuderen. Patiënten die geïsoleerde aortahartklepvervangings nodig hadden, hebben van 1996 tot 2000 in 11 centra deelgenomen aan een internationale, multi-center, prospectieve, niet-gerandomiseerde studie met retrospectieve controles. Patiënten die geïsoleerde mitraalhartklepvervangings nodig hadden, hebben van 1996 tot 2001 in 16 centra deelgenomen aan een internationale, multi-center, prospectieve, niet-gerandomiseerde studie met retrospectieve controles.

De aortacohort omvatte 184 patiënten (121 mannen, 63 vrouwen) in de leeftijd van 20 tot 80 jaar (gemiddelde van 60,2 jaar). De cumulatieve follow-up was 411,8 patiënt-jaren met een gemiddelde follow-up van 2,2 jaar (SD = 0,8 jaar, bereik = 0 tot 4,0 jaar). De mitraalcohort omvatte 229 patiënten (86 mannen, 143 vrouwen) in de leeftijd van 21 tot 78 jaar (gemiddelde van 59,2 jaar). De cumulatieve follow-up was 417,9 patiënt-jaren met een gemiddelde follow-up van 1,8 jaar (SD = 1,3 jaar, bereik = 0 tot 4,5 jaar). In tabel 5 en 6 worden pre-operatieve en operatieve demografische patiëntgegevens weergegeven. Grafiek 1 vertoont het aantal patiënten met implantaat versus duur van follow-up. In tabel 7 wordt implantaatinformatie per klepmaat weergegeven, inclusief het aantal patiënten met implantaat en het aantal patiënt-jaren.

Veiligheidseindpunten die zijn opgenomen in de studies zijn complicaties; de afwezigheid of aanwezigheid van bepaalde complicaties is middels bloedanalyse bevestigd. De veiligheidsresultaten worden gepresenteerd in tabel 3 en 4. Effectiviteitseindpunten worden gevormd door de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) en echocardiografische beoordeling. NYHA- en bloedgegevens zijn pre-operatief, intra-operatief en postoperatief verzameld na 3 tot 6 maanden, na een jaar, en daarna jaarlijks. Hemodynamische gegevens zijn verzameld bij ontslag en na een jaar. In tabel 8 en 9 worden deze effectiviteitsresultaten gepresenteerd.

2.2 Onderzoek na het op de markt brengen van lagere doel-antistolling

Het prospectieve gerandomiseerde On-X klinische antistollingsonderzoek (PROACT) is ontworpen om te evalueren of het veilig en effectief is om patiënten waarbij de On-X hartkleprothese is geïmplantéerd te behandelen met een minder agressieve antistollingstherapie dan momenteel wordt aanbevolen door de richtlijnen van het American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) of het American College of Chest Physicians (ACCP) voor patiënten die een mechanische klepprothese met twee klepbladen ontvangen. De eerste cohort om de inschrijving en analyse te voltooiën is gebruikt om de standaard antistollingstherapie versus het internationale genormaliseerde ratio (INR)-doel van 1,5 tot 2,0 te vergelijken bij hoogrisicopatiënten waarbij aortaklepvervangings (AVR, Aortic Valve Replacement) nodig is.

Studie-ontwerp en patiëntselectie

De hoogrisico AVR-arm van de PROACT-studie was een prospectief, gerandomiseerd, niet-blind, gecontroleerd onderzoek waarin de resultaten na AVR met de On-X klep werden vergeleken. Het was een multi-center onderzoek in 36 centra in Noord-Amerika, waarvan 35 centra in de Verenigde Staten en 1 centra in Canada was gesitueerd. In totaal zijn 425 patiënten gerecruteerd in deze cohort voor AVR bij patiënten met een hoog risico op kleptrombose en trombo-embolie. Deelname startte in juni 2006 en werd voor de hoogrisico AVR-groep in oktober 2009 afgerond. Voor dit rapport waren follow-up gegevens tot en met 1 september 2014 beschikbaar. De primaire eindpunten waren de frequentie van kleptrombose, trombo-embolie, bloeding, aanvullende operatie, explantatie en alle oorzaak- en klepgerelateerde mortaliteit, zoals gedefinieerd door de richtlijnen van de Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) voor klepstudies. Non-inferioriteit tussen de 2 groepen werd geëvalueerd met de samenstelling van kleptrombose-, trombo-embolie- en bloedingsfrequentie en een non-inferior marge van 1,5% (absoluut). De sampleomvangschatting werd bepaald met een 1-zijdige proportietest met een type I-fout van 0,05 en kracht van 80% om de non-inferioriteitshypothese te testen.

Inclusiecriteria patiënten

De inclusiecriteria voor patiënten waren als volgt:

1. Patiënten met een klinische indicatie van geïsoleerde AVR.
2. Patiënten met de volgende condities, die een patiënt in de "hoogrisicogroep" plaatsen: chronische atriale fibrillatie, linker ventriculaire ejectiefractie <30%, vergroot linker atrium >50 mm in diameter, spontane echocardiografische contrasten in het linker atrium, vasculaire pathologische kenmerken, neurologische events, hypercoagulabiliteit (hieronder beschreven), aneurysma links of rechts ventriculaire, tekort aan bloedplaatjesrespons op aspirine of clopidogrel, en vrouwen die oestrogeenvervangers ontvingen.
3. Concomitante hartchirurgie, inclusief coronaire bypassoperatie, mitraalklep- of tricuspidalklepreparatie, aflopende aortavervanging en maze-procedure was toegestaan.
4. Volwassen patiënten (minimaal 18 jaar oud)

Exclusiecriteria patiënten

De belangrijkste exclusiecriteria voor patiënten waren als volgt:

1. Rechtszijdige klepvervangings.
2. Dubbele (aorta plus mitraal) klepvervangings.
3. Patiënten met actieve endocarditis ten tijde van de implantatie.
4. Eerder bevestigd of vermoedelijk trombo-embolisch event of tromboflebitis die een jaar vóór deelname optrad of was verholpen.
5. Patiënten met een noodstatus.

Hypercoagulabiliteit bij AVR-patiënten werd gedefinieerd via de volgende pre-operatief uitgevoerde bloedtests en vóór aanvang van de warfarinetherapie: geactiveerde proteïne C-weerstand (factor V Leiden-mutatie), protrombinemutatie, antitrombine III-activiteit, proteïne C-activiteit, proteïne S-activiteit, factor VIII-activiteit en lipoproteïnecholesterol met lage densiteit. Weerstand voor aspirine of clopidogrel bij AVR-patiënten werd gedefinieerd door middel van klinische laboratoriumtestresultaten: urine 11-dehydro-tromboxan B2 (later gewijzigd in bloedtromboxan A2) voor aspirine en remming van P2Y12 voor clopidogrel.

Randomisatie voor test- en controlegroepen

Alle patiënten ontvingen routinematig warfarine met een doel-INR van 2,0 tot 3,0, plus dagelijks 81 mg aspirine gedurende de eerste 3 postoperatieve maanden. 90 dagen postoperatief is randomisatie uitgevoerd met een standaard Mersenne Twister randomisatie-algoritme door middel van een online randomisatiemodule.

Testgroep: Gedurende de eerste 3 postoperatieve maanden werd warfarine met een INR-doel van 2,0 tot 3,0 met 81 mg/dag aspirine gebruikt. Na 3 maanden werd de warfarinedosis verlaagd tot een INR-doel van 1,5 tot 2,0 met 81 mg/dag aspirine.

Controlegroep: Postoperatief werd warfarine met een INR-doel van 2,0 tot 3,0 met 81 mg/dag aspirine gebruikt gedurende de studieperiode.

Patiënten in de testgroep die te maken kregen met trombo-embolie werden omgezet op een standaard antistollingsbehandeling (INR 2,0 - 3,0 plus 81 mg/dag aspirine); deze patiënten bleven in de testgroep met een behandelingsintentie.

Primaire eindpunten

De primaire eindpunten omvatten hevige bloedingen, geringe bloedingen, TIA (transient ischemic attack), ischemische beroerte, perifere trombo-embolie, kleptrombose, de samenstelling van deze events, aanvullende operatie, explantatie en alle oorzaak- en klepgerelateerde mortaliteit.

Secundaire eindpunten

De secundaire eindpunten omvatten endocarditis, hemolyse, hemolytische anemie, paravalvulaire lek, structurele en niet-structurele disfunctie, postoperatieve functionele New York Heart Association-klasse en echocardiografische hemodynamica (piekgradiënt, gemiddelde gradiënt, effectief openingsgebied en klepterugstroming).

Follow-up schema

De patiënten zijn na 3 maanden, 6 maanden en 1 jaar na de ingreep uitgenodigd voor persoonlijke follow-upbezoeken op de studielocaties en vervolgens jaarlijks gedurende 2 tot 5 jaar, tot wel 8 jaar na de ingreep, om de benodigde 800 patiënt-jaren van follow-up te behalen zoals verplicht is gesteld door de FDA. Tijdens deze bezoeken is elektrocardiografie en echocardiografie uitgevoerd zoals werd vereist door het protocol en klinisch was geïndiceerd. Voor alle patiënten die behandeld bleven met warfarine werd een wekelijkse follow-up voor het testen van INR ingesteld via een telefooncentrale of online database. De follow-up periode liep tot 1 september 2014 en werd voltooid voor 98% van de patiënten.

INR-management

Alle patiënten ontvingen gerandomiseerd een INR thuiscontrole. De INR-controle werd gehandhaafd via wekelijkse thuis-tests, waarbij de warfarinedosis door de klinische locaties werd aangepast om INR-variabiliteit te minimaliseren en de tijd in het INR-doelbereik te maximaliseren. Overeenstemming van thuiscontrole werd bepaald door de frequentie van de maandelijks uitgevoerde tests.

Statistische analyse

De beschrijvende statistieken, inclusief een gemiddelde en standaard afwijking, zijn gerapporteerd voor de numerieke metingen. Vroege bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden vóór randomisatie; deze zijn berekend als percentages. Late (post-randomisatie) gelineariseerde bijwerkingsfrequentie in %/patiënt-jaar (pt-jr) is berekend op basis van de veiligheidspopulatie met inbegrip van alle

patiënten die tenminste 1 dosis van het studiegeneesmiddel hebben ontvangen. Kaplan-Meier levenstabellcurves zijn berekend voor 'tijd tot event'-gegevens, vanaf het punt van randomisatie tot het eerste event. De analyses zijn uitgevoerd met Statistical Analysis Systems-statistieksoftware, versie 9.2 (SAS-instituut, Cary, NC,VS).

RESULTATEN

Van juni 2006 tot oktober 2009 hebben 425 patiënten deelgenomen aan de hoogrisico AVR-arm van het PROACT-onderzoek. Van deze 425 patiënten zijn er 185 gerandomiseerd na 3 postoperatieve maanden ten opzichte van de testgroep en 190 ten opzichte van de controlegroep. De follow-up periode was gemiddeld 3,82 jaar tot 1 september 2014 (878,6 pt-jrn voor de controlegroep en 766,2 pt-jrn voor de testgroep). De resterende 50 patiënten zijn uit het onderzoek verwijderd vóór randomisatie om de volgende redenen: overlijden (n = 8), exclusie door bijwerkingen volgens protocol (n = 10), andere ingreep of geen ingreep uitgevoerd (n = 14), terugtrekking door patiënt of arts (n = 11), exclusie door protocolcriterium (n = 3), explantatie (n = 1), en geen deelname aan follow-up (n = 3). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de ingreep was $55,8 \pm 12,0$ jaar (bereik, 22 - 85) voor de controlegroep en $54,1 \pm 13,0$ jaar (bereik, 20 - 83) voor de testgroep ($p = ,187$). In de controle- en testgroepen, bestond 81% en 80% van de patiënten uit mannen, respectievelijk ($p = ,898$).

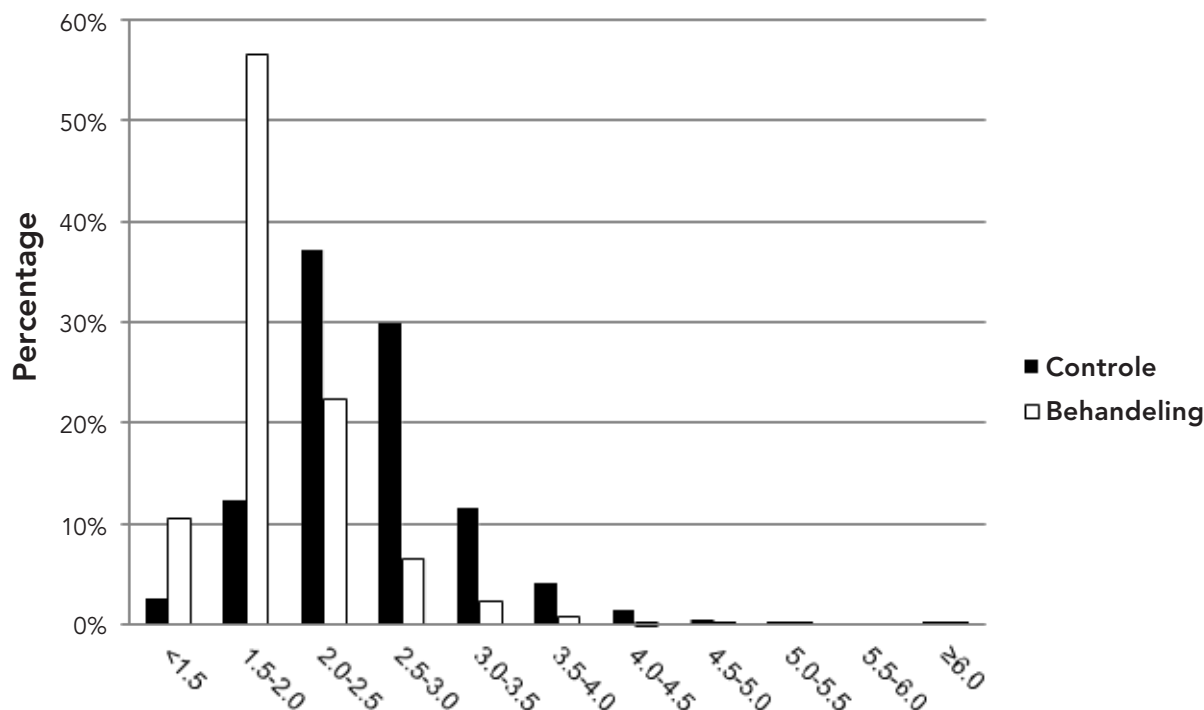
Vergelijking tussen de 2 groepen voor klepeigen pathologische kenmerken, kleplesie, pro-Operatieve functionele New York Heart Association-classificatie, klinische risicofactoren en afwijkende laboratoriumtestresultaten worden weergegeven in tabel 10. Er zijn geen statistisch significante verschillen aangetroffen.

De patiënten werden als minimaal geschikt beoordeeld als de testfrequentie tenminste tweemaal per maand was, ongeveer tweemaal zo vaak als conventionele INR-controle in een poliklinische setting. De patiënten werden als volledig geschikt beoordeeld als de testfrequentie 2 - 3 maal per maand was. De ideale thuiscontrole zou een gemiddeld interval van 7 dagen tussen de tests moeten hebben. In de huidige studie was het gemiddelde interval tussen tests 9 dagen in beide groepen. Meer dan 80% van de patiënten was minimaal geschikt voor de thuiscontroleprocedures, >20% was volledig geschikt en 96% van alle patiënten probeerde de thuistest minimaal eenmaal uit te voeren. Uiteindelijk weigerde 4% van de patiënten INR-controle thuis volledig; zij werden gecontroleerd door hun lokale arts tijdens bezoeken aan de kliniek. De gemiddelde INR was $1,89 \pm 0,49$ (mediaan 1,80) voor de testpatiënten (doel, 1,5 - 2,0) en $2,50 \pm 0,63$ (mediaan 2,40) voor de controlepatiënten (doel, 2,0 - 3,0).

Afbeelding 17 toont de verdeling van de INR-metingen per groep aan, waarbij de laagste gehandhaafde INR-niveaus in de testgroep worden aangetoond. Het percentage van INR-metingen in het doelbereik was 64,1% voor de testgroep en 70,4% voor de controlegroep. Het percentage voor de testgroep binnen het bereik was gelijk aan dat van de controlegroep, ondanks het beperktere bereik. De gemiddelde en mediane INR vielen binnen het doelbereik voor beide groepen. Het percentage metingen >3,0 of <1,5 was respectievelijk 17,3% in de controlegroep en 13,5% in de testgroep.

De resultaten van de primaire eindpunt-events worden gepresenteerd in tabel 11. De gelineariseerde late event-frequentie toonde aan dat de testgroep een lagere event-frequentie ervoer voor zowel hevige als geringe bloedingen.

Afbeelding 17. INR-verdeling



De frequentie van trombotische events tussen de 2 groepen bleek gelijk te zijn. Het verschil in bloeding-events tussen de 2 groepen was merkbaar in het voordeel van de testgroep. Tevens was de mortaliteitsfrequentie van de 2 groepen gelijk; de frequentie van overige secundaire klepgerelateerde events die niet in tabel 11 worden weergegeven waren allemaal <1 %/pt-jr en ook gelijk bij de 2 groepen.

Vóór randomisatie waren 4 patiënten overleden binnen de eerste 30 dagen en 4 overleden tussen 30 en 90 dagen. De 4 vroege sterfgevallen waren te wijten aan cardiogene schok, uitval van meerdere organen, biventriculaire uitval en cholesterolembolie leidend tot nieruitval; deze traden allen op binnen 2 dagen na de ingreep. De 4 sterfgevallen die 30 to 90 dagen postoperatief optraden waren onverwachte sterfgevallen met onbekende oorzaak, endocarditis van prothese, hersenbloeding en aritmie.

Na randomisatie was de incidentie van de onverwachte sterfgevallen gelijk in beide groepen (3 in elke groep). Er waren 3 sterfgevallen ten gevolge van hartfalen in de controlegroep en geen in de testgroep. Klepgerelateerde sterfgevallen omvatten 2 hersenbloedingen en 1 maagdarmbloeding in de controlegroep en 1 ischemische beroerte en 1 hersenbloeding in de testgroep. De resterende late sterfgevallen zijn door onafhankelijke beoordeling vastgesteld als zijnde niet klepgerelateerd; er waren 7 sterfgevallen in elke groep.

Een kwalitatieve vergelijking of nieuwe ingreep en explantaties gaven aan dat de types en oorzaken voor nieuwe ingrepen en explantaties gelijk warden in de 2 groepen. Vóór randomisatie was de meest voorkomende chirurgische ingreep re-rexploratie voor peri-operatieve bloeding, hetgeen 22 maal optrad (5,2% van 425 patiënten, of ongeveer de helft van alle optredende peri-operatieve bloedingen). Het opnieuw inbrengen van een pacemaker binnen 14 dagen was de een na meest uitgevoerde procedure die optrad bij 19 patiënten (4,5% van 425 patiënten). Overige vroege procedures waren voor maagdarmbloedingen, endocarditis van de prothese, sternnummerbedrading en verborgen zwangerschap; elk trad eenmaal op. Na randomisatie waren nieuwe klepgerelateerde ingrepen gerelateerd aan endocarditis van de prothese, trombose, perifere trombectomie, bloeding en harttransplantatie. In totaal was de frequentie van nieuwe ingrepen post-randomisatie 0,46%/pt-jr voor de controlegroep en 0,91%/pt-jr voor de testgroep, en de frequentie van explantaties 0,34% in de controlegroep en 0,91% in de testgroep. De types en het aantal nieuwe ingrepen en explantaties was gelijk in de groepen.

TIA is gedefinieerd als een neurologische deficiëntie die ≤ 3 duurde. Zeven (7) TIA's traden op in de controlegroep, met een gemiddelde duur van 1,6 dagen, en 11 in de testgroep, met een gemiddelde duur van 1 dag. Deze omvatten allen kortdurende blindheid, gevoelloosheid, zwakte of tintelingen bij patiënten waarvan de computertomografie- of magnetische resonantie-scans geen afwijkende circulatie of nieuw herseninfarct aantoonde. Zeven (7) ischemische beroertes traden op in de controlegroep en 6 in de

testgroep. Hiervan waren elk 3 in de controle- en testgroep verholpen binnen 3 dagen, maar de computertomografie- en magnetische beeldvormingsresultaten waren positief. Vier (4) controlepatiënten en 2 testpatiënten ervoeren een permanente neurologische deficiëntie en 1 testpatiënt overleed tengevolge van een beroerte op de tweede postoperatieve dag. De incidentie van neurologische trombo-embolie in de 2 groepen was gelijk aan het geen wordt weergegeven in tabel 11.

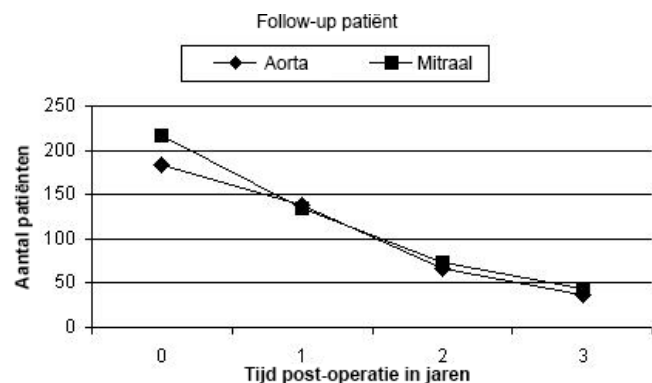
Kleptrombose was kwalitatief afwijkend van trombo-embolie op het punt dat alle 4 kleptrombose-events optraden bij patiënten die gestopt waren met de inname van warfarine tegen medisch advies in. Deze gevallen zijn behandeld met kleptransplantatie (1 controle en 1 test), 1 trombectomie en 1 spontane oplossing door het opnieuw toedienen van warfarine. Alle 4 de patiënten herstelden.

Van de primaire eindpunt-events in de controle- en testgroepen gecombineerd, waren 46 hevige bloedingen, 44 geringe bloedingen, 13 ischemische beroertes en 18 TIA's. Hevige bloedingen werden verder geclassificeerd in 5 hersenbloedingen, 27 maagdarmbloedingen, 3 hematomen, 2 neusbloedingen en 9 overige bloedingen. Hersenbloedingen resulteerden in 3 overleden patiënten en 2 patiënten met permanente deficiënties. Ischemische beroertes resulteerden in 1 sterfgeval en 6 permanente deficiënties; 6 patiënten herstelden volledig binnen <3 dagen. In tabel 11 worden de bloeding- en cerebrale events gestratificeerd in events in de controlegroep en events in de testgroep.

Om de studiehypothesen te testen zijn analyses van non-inferioriteit uitgevoerd zoals wordt weergegeven in tabel 12. Deze analyses stellen vast dat de testgroep non-inferior is aan de controlegroep met een toegepast non-inferioriteit marge van 1,5%. Vergelijkingen met de objectieve prestatiecriteria (OPC) werden tevens vereist door het protocol en worden getoond in tabel 13. De studie werd als succesvol aangemerkt als de frequentie van OPC-events minder dan tweemaal de bijbehorende OPC was zoals te zien is in de tabel.

Grafiek 1: Follow-up patiënten na verloop van tijd

Aortapatiënten geïmplanteerd N = 184,
 Cumulatieve follow-up = 411,8 patiënt-jaren
 Mitraalpatiënten geïmplanteerd N = 229,
 Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren



Gevolgde patiënten, Nf	Ontslag	1 jaar na ingreep	2 jaar na ingreep	3 jaar na ingreep
	Aorta	184	138	66
Mitraal	216	134	74	44

Tabel 3: Waargenomen frequentie bijwerkingen bij aortavervanging¹

Alle geïmplanteerde patiënten, N = 184, Cumulatieve follow-up = 411.8 patiënt-jaren

Complicatie	Vroege events		Late events ²		Afwezigheid van event ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-jr	1 jaar na ingreep (n=138)	3 jaar na ingreep (n=37)
Mortaliteit (alle)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortaliteit (klepgerelateerd)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocarditis	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Explantaat	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemolyse⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragie ⁶ (alle)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorragie (hevig)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Perivalvulaire lek (alle)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Perivalvulaire lek (groot)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Niet-structurele klepdisfunctie	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Aanvullende ingreep (klepgerelateerd)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Structurele klepdisfunctie	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Trombo-embolie	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Opmerkingen:

- Gegevens omvatten niet de resultaten van dubbele klepvervanging.
- Late events berekend als lineaire frequenties gebaseerd op totaal patiënt-jaren.
- Afwezigheid van event is berekend gebaseerd op de Kaplan-Meier methode. SE = standaardfout (Standard Error).
- n = aantal patiënten in elke categorie; N = totaal aantal studiepatiënten.
- In bloedstudies uitgevoerd in een kernlaboratorium is vastgesteld dat de klep een laag niveau aan volledig gecompenseerde hemolyse typeerde door een verhoging van SLDH met een gemiddelde binnen normaal bereik, een verhoging van haptoglobine tot onder normaal in 69% van patiënten met aortaklepvervanging (AVR) en 65% van patiënten met mitraalklepvervanging (MVR) na 1 jaar, en alle overige analyten binnen normaal bereik.
- De gebruikte antistollingsmiddelen zijn gerapporteerd. De internationale genormaliseerde doelratio was 2,5 tot 3,5 bij AVR en 3,0 tot 4,5 bij MVR.

Tabel 4: Waargenomen frequentie bijwerking bij mitraalvervangings¹

Alle geïmplanteerde patiënten, N = 229, Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren

Complicatie	Vroege events		Late events ²		Afwezigheid van event ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-jr	1 jaar na ingreep (n=134)	3 jaar na ingreep (n=44)
Mortaliteit (alle)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortaliteit (klepgerelateerd)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocarditis	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Explantaat	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemolyse⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragie ⁶ (alle)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorragie (hevig)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Perivalvulaire lek (alle)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Perivalvulaire lek (groot)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Niet-structurele klepdisfunctie	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Aanvullende ingreep (klepgerelateerd)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Structurele klepdisfunctie	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Trombo-embolie	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Opmerkingen:

- Gegevens omvatten niet de resultaten van dubbele klepvervangings.
- Late events berekend als lineaire frequenties gebaseerd op totaal patiënt-jaren.
- Afwezigheid van event is berekend gebaseerd op de Kaplan-Meier methode. SE = standaardfout (Standard Error).
- n = aantal patiënten in elke categorie; N = totaal aantal studiepatiënten.
- In bloedstudies uitgevoerd in een kernlaboratorium is vastgesteld dat de klep een laag niveau aan volledig gecompenseerde hemolyse typeerde door een verhoging van SLDH met een gemiddelde binnen normaal bereik, een verhoging van haptoglobine tot onder normaal in 69% bij AVR en 65% bij MVR na 1 jaar, en alle overige analyten binnen normaal bereik.
- De gebruikte antistollingsmiddelen zijn gerapporteerd. De internationale genormaliseerde doelratio was 2,5 tot 3,5 bij AVR en 3,0 tot 4,5 bij MVR.

Tabel 5: Pre-operatieve demografische patiëntgegevens**Pre-operatieve demografische gegevens aortapatiënten**Alle patiënten geïmplanteerd N = 184,
Cumulatieve follow-up = 411,8 patiënt-jaren

Patiëntkenmerk	N	% (n/N) ¹
Leeftijd bij implantatie in jaren	60,2 ± 8,4	
Geslacht:		
• Man	121	65,8%
• Vrouw	63	34,2%
NYHA-classificatie:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Onbekend	0	0,0%
Kleplesie:		
• Stenose	86	46,7%
• Insufficiëntie	39	21,2%
• Gecombineerd	59	32,1%
• Overig	0	0%

Opmerkingen: 1. n = aantal patiënten in elke categorie; N = totaal aantal studiepatiënten.

Pre-operatieve demografische gegevens mitraalpatiëntenAlle patiënten geïmplanteerd N = 229,
Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren

Patiëntkenmerk	N	% (n/N) ¹
Leeftijd bij implantatie in jaren	59,2 ± 10,6	
Geslacht:		
• Man	86	37,6%
• Vrouw	143	62,4%
NYHA-classificatie:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Onbekend	4	1,7%
Kleplesie:		
• Stenose	29	12,7%
• Insufficiëntie	111	48,5%
• Gecombineerd	87	38,0%
• Overig	2	0,9%

Opmerkingen: 1. n = aantal patiënten in elke categorie; N = totaal aantal studiepatiënten.

Tabel 6: Operatieve demografische patiëntgegevens¹**Operatieve demografische gegevens aortapatiënten**

Alle patiënten geïmplantiseerd N = 184,
Cumulatieve follow-up = 411,8 patiënt-jaren

Variabel	Categorie ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologie ³	Calcificerend	92	50,0%	
	Degeneratief	51	27,7%	
	Reumatisch	24	13,0%	
	Congenitaal	18	9,8%	
	Endocarditis	8	4,4%	
	Disfunctie protheseklep	0	0,0%	
	Overig	6	3,3%	
	Concomitante procedures ³	Geen	141	76,7%
Coronaire bypassoperatie		21	11,4%	
Myotomie		10	5,4%	
Mitraalherstel		5	2,7%	
Aorta herstel of -vervang		4	2,2%	
Tricuspidaalherstel		1	0,5%	
Myocardbrug		1	0,5%	
Tricuspidaalvervang		0	0,0%	
Explantatie van annuoplastiek ring		0	0,0%	
Maze-procedure		0	0,0%	
Sluiten van hartoor		0	0,0%	
Herstel ventriculair aneurysma		0	0,0%	
Overig		0	0,0%	
Reeds bestaande condities ³		Systemische hypertensie	90	48,9%
		Hyperlipidemie	83	45,1%
	Angina	42	22,8%	
	Ischemische hartklachten	42	22,8%	
	Diabetes mellitus	33	17,9%	
	Atriale aritmieën	25	13,6%	
	Disfunctie linkerventrikel	23	12,5%	
	Congestief hartfalen	22	12,0%	
	Myocardinfarct	12	6,5%	
	Cerebrovasculair accident	10	5,4%	
	Aandoening van de halsslagader	7	3,8%	
	Endocarditis	4	2,2%	
	Cardiomyopathie	3	1,6%	
	Pacemakerimplantaat	2	1,1%	
	Coronaire bypassoperatie	1	0,5%	
	Eerdere aortaklepvanging	1	0,5%	
	Eerdere mitraalklepvanging	0	0,0%	
	Overig	27	14,8%	
	Klepmaat	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%	

Operatieve demografische gegevens mitralpatiënten

Alle patiënten geïmplantiseerd N = 229,
Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren

Variabel	Categorie ¹	N	% (n/N) ²
Etiologie ³	Reumatisch	86	37,6%
	Degeneratief	62	27,1%
	Calcificerend	36	15,7%
	Endocarditis	16	7,0%
	Disfunctie protheseklep	6	2,6%
	Congenitaal	4	1,8%
	Overig	38	16,6%
	Concomitante procedures ³	Geen	130
Coronaire bypassoperatie		44	19,2%
Tricuspidaalherstel		22	9,6%
Sluiten van hartoor		12	5,2%
Mitraalherstel		12	5,2%
Maze-procedure		12	5,2%
Sluiting septaal defect		8	3,5%
Herstel ventriculair aneurysma		3	1,3%
Muscularisatie		2	0,9%
Tricuspidaalvervang		1	0,4%
Explantatie van annuoplastiek ring	1	0,4%	
Reeds bestaande condities ³	Atriale aritmieën	137	59,3%
	Pulmonaire hypertensie	108	46,8%
	Systemische hypertensie	88	38,1%
	Hyperlipidemie	88	38,1%
	Congestief hartfalen	80	34,6%
	Overig	77	33,3%
	Ischemische hartklachten	67	29,0%
	Sigarettenroker	64	27,7%
	Disfunctie linkerventrikel	47	20,4%
	Cerebrovasculair accident	43	18,6%
	Diabetes mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Myocardinfarct	30	13,0%
	hyperthyreoïdie	27	11,7%
	Chronische obstructieve longziekte	25	10,8%
	Endocarditis	18	7,8%
	Maagzweer	18	7,8%
	Chronisch nierfalen	13	5,6%
	Aandoening van de halsslagader	12	5,2%
	Coronaire bypassoperatie	10	4,4%
Kanker	10	4,4%	
Eerdere mitraalklepvanging	9	3,9%	
Cardiomyopathie	8	3,5%	
Pacemakerimplantaat	6	2,6%	
Klepmaat	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Opmerkingen:

1. Geordend op mate van optreden, met uitzondering van klepmaat.
2. n = aantal patiënten in elke categorie; N = totaal aantal studiepatiënten.
3. Kan meer dan een per patiënt zijn.

Tabel 7: Aantal geïmplanteerd en jaren per klepmaat

Aantal geïmplanteerde aortapatiënten en aantal patiënt-jaren per klepmaat

Alle patiënten geïmplanteerd N = 184,
Cumulatieve follow-up = 411,8 patiënt-jaren

	Aantallen per klepmaat					Totaal
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Aantal geïmplanteerde patiënten	17	35	70	38	24	184
Aantal patiënt-jaren	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Aantal geïmplanteerde mitraalpatiënten en aantal patiënt-jaren per klepmaat

Alle patiënten geïmplanteerd N = 229,
Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren

	Aantallen per klepmaat			Totaal
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Aantal geïmplanteerde patiënten	33	131	65	229
Aantal patiënt-jaren	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabel 8: Resultaten klepeffectiviteit

Resultaten aorta-effectiviteit, functionele New York Heart (NYHA)-classificatie¹

Alle patiënten geïmplanteerd N = 184,
Cumulatieve follow-up = 411,8 patiënt-jaren

NYHA-klasse	Pre-operatieve beoordeling (Nd = 184)		Postoperatieve beoordelingen					
			1 jaar (10-14 maanden) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 jaar (22-26 maanden) (Nf = 66, Nd = 66)		3 jaar (34-38 maanden) (Nf = 37, Nd = 36)	
			N ³	% (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
Onbepaald ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Ontbrekend ⁵	0	n.v.t.	9	n.v.t.	0	n.v.t.	1	n.v.t.

Opmerkingen:

- Gegevens omvatten niet de resultaten van dubbele klepvervangings.
- Nf = aantal gevolgde patiënten (overgenomen uit grafiek 1); Nd = aantal patiënten waarvoor NYHA-gegevens zijn verzameld (exclusief ontbrekend).
- n = aantal patiënten in elke categorie.
- Onbepaald betekent dat gegevens zijn bepaald maar dat de klasse niet kon worden vastgesteld tijdens onderzoek
- Ontbrekend verwijst naar het verschil tussen het aantal gevolgde patiënten, Nf, en het aantal patiënten waarvoor NYHA-gegevens zijn verzameld, Nd.

Resultaten mitraaleffectiviteit, functionele New York Heart (NYHA)-classificatie¹

Alle patiënten geïmplanteerd N = 229,
Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren

NYHA-klasse	Pre-operatieve beoordeling (Nd = 229)		Postoperatieve beoordelingen					
			1 jaar (10-14 maanden) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 jaar (22-26 maanden) (Nf = 74, Nd = 69)		3 jaar (34-38 maanden) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (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
Onbepaald ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Ontbrekend ⁵	0	n.v.t.	7	n.v.t.	5	n.v.t.	2	n.v.t.

Opmerkingen:

- Gegevens omvatten niet de resultaten van dubbele klepvervangings.
- Nf = aantal gevolgde patiënten (overgenomen uit grafiek 1); Nd = aantal patiënten waarvoor NYHA-gegevens zijn verzameld (exclusief ontbrekend).
- n = aantal patiënten in elke categorie.
- Onbepaald betekent dat gegevens zijn bepaald maar dat de klasse niet kon worden vastgesteld tijdens onderzoek
- Ontbrekend verwijst naar het verschil tussen het aantal gevolgde patiënten, Nf, en het aantal patiënten waarvoor NYHA-gegevens zijn verzameld, Nd.

Tabel 9: Effectiviteitsresultaten, hemodynamische resultaten

Effectiviteitsresultaten, hemodynamische aortaresultaten¹

Alle patiënten geïmplanteerd N = 184,
Cumulatieve follow-up = 411,8 patiënt-jaren

Hemodynamische parameter	Resultaten per klepmaat									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Vroege post-operatie (< 30 dagen), N_i² = 184										
Gemiddelde gradiënt³	N _i ⁴ = 20		N _i = 31		N _i = 58		N _i = 33		N _i = 20	
•Gemiddelde ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA⁵	N _i = 19		N _i = 31		N _i = 57		N _i = 33		N _i = 20	
•Gemiddelde ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Terugstroming⁶	N _i = 22		N _i = 40		N _i = 72		N _i = 38		N _i = 24	
	n ⁷	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Niet beschikbaar	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 jaar na ingreep, N_i = 138										
Gemiddelde gradiënt	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 55		N _i = 24		N _i = 16	
•Gemiddelde ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 54		N _i = 25		N _i = 16	
•Gemiddelde ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Terugstroming	N _i = 16		N _i = 28		N _i = 60		N _i = 30		N _i = 21	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Niet beschikbaar	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 jaar na ingreep, N_i = 103 (totaal 2 jr (66) en 3 jr (37) follow-up)										
Gemiddelde gradiënt	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 61		N _i = 30		N _i = 18	
•Gemiddelde ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 60		N _i = 31		N _i = 18	
•Gemiddelde ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Terugstroming	N _i = 20		N _i = 37		N _i = 68		N _i = 36		N _i = 25	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Niet beschikbaar	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Opmerkingen:

- Hemodynamische evaluaties zijn uitgevoerd met transthoracale echocardiografie (TTE) en in sommige gevallen, transesofageale echocardiografie (TEE). Gegevens omvatten de resultaten van dubbele klepvervangings.
- N_i = aantal gevolgde patiënten (overgenomen uit grafiek 1).
- Gemiddelde gradiënt representeert de drukdaling die in de klep is gemeten in mmHg.
- N_i = aantal patiënten waarvoor hemodynamische gegevens zijn verzameld.
- EOA = effectief openingsgebied (Effective Orifice Area) gemeten in cm².
- Terugstroming representeert de valvulaire terugstroming van bloed door normale lekkage en perivalvulaire lekkage; 0 = geen, 1+ = mild, 2+ = matig, 3+ = matig/ernstig, 4+ = ernstig.
- n = aantal patiënten in elke categorie.

Effectiviteitsresultaten, hemodynamische mitraalresultaten¹

Alle patiënten geïmplanteerd N = 229,
Cumulatieve follow-up = 417,9 patiënt-jaren

Hemodynamische parameter	Resultaten per klepmaat					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Vroege post-operatie (< 30 dagen), N_i² = 216						
Gemiddelde gradiënt³	N _i = 31		N _i = 117		N _i = 59	
•Gemiddelde ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA⁵	N _i = 25		N _i = 97		N _i = 53	
•Gemiddelde ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Terugstroming⁶	N _i = 28		N _i = 104		N _i = 56	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Niet beschikbaar	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 jaar na ingreep, N_i = 134						
Gemiddelde gradiënt	N _i = 18		N _i = 79		N _i = 30	
•Gemiddelde ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _i = 15		N _i = 70		N _i = 28	
•Gemiddelde ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Terugstroming	N _i = 15		N _i = 66		N _i = 29	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Niet beschikbaar	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabel 10: Pre-operatieve kenmerken van test- en controlegroepen voor hoogrisico AVR-groep

Klasse/test	Test (n=185)	Controle (n=190)	P waarde
Pathologische bevindingen klep (etiologie)			
Reumatisch	3 (2)	3 (2)	,71
Calcificerend	121 (65)	130 (68)	,61
Congenitaal	69 (37)	72 (38)	,93
Endocarditis	8 (4)	5 (3)	,81
Degeneratief/myxomateus	31 (17)	32 (17)	,89
Klepprothese disfunctie	8 (4)	9 (5)	,79
Kleplesie			,24
Stenose	95 (51)	97 (51)	
Terugstroming	46 (25)	34 (18)	
Gecombineerd	39 (21)	54 (28)	
NYHA-klasse			,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Onbekend	16 (9)	14 (7)	
Klinische risicofactoren			
Atriale fibrillatie	3 (2)	11 (6)	,06
Ejectiefractie < 30%	9 (5)	7 (4)	,75
Oestrogeenbehandeling	4 (2)	2 (1)	,66
Linker atriale diameter > 50 mm	15 (8)	22 (12)	,34
Neurologische events	6 (3)	9 (5)	,63
Spontane echocardiografische events	0 (0)	2 (1)	,46
Ventriculair aneurysma	1 (0,5)	1 (0,5)	,46
Afwijkende laboratoriumtests			
AT-III activiteit	28 (15)	24 (13)	,58
Factor VIII activiteit	1 (0,5)	1 (0,5)	,46
Factor V Leiden-mutatie	5 (3)	3 (2)	,71
Proteïne C-activiteit	9 (5)	9 (5)	,88
Protrombine mutatie	4 (2)	3 (2)	,96
Proteïne S-activiteit	3 (2)	3 (2)	,68
P2Y12-remming	42 (23)	52 (27)	,35
Urinetromboxaan	84 (45)	69 (36)	,09

Gegevens gepresenteerd als n (%). Incidentiefrequentie per ziekte-etiologie en vergelijking van test- en controlegroepen met een chi-kwadraattest van significantie (inclusief Yates-correctie voor continuïteit voor kleine samplematen). AVR, aortaklepperving; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombine III. Alle p-waarden zijn tests van de proporties met uitzondering van de kleplesie en NYHA-klasse verdelingen hetgeen chi-kwadraattests zijn van de verdelingen.

Tabel 11: Post-randomisatie gelineariseerde late bijwerkingsfrequentie voor hoogrisico AVR-groep

Event	Controle (pt-jr=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Test (pt-jr=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Frequentie (%/pt-jr)	N	Frequentie (%/pt-jr)
Hevige bloeding	34	3,87	12	1,57
Hersensbloeding	4	0,46	1	0,13
Geringe bloeding	35	3,98	9	1,17
Totale bloeding	69	7,85	21	2,74
Ischemische beroerte	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologisch event TE	14	1,59	17	2,22
Perifere TE	1	0,11	4	0,52
Totale TE	15	1,70	21	2,74
Kleptrombose	2	0,23	2	0,26
Hevige bloeding, TE en kleptrombose	51	5,80	35	4,57
Composiet primair eindpunt	86	9,79	44	5,74
Onverwacht overlijden	3	0,34	3	0,39
Klepperelateerd overlijden	3	0,34	2	0,26
Totale mortaliteit	16	1,82	12	1,57

TE = trombo-embolie; composiet primair eindpunt = composiet van totale bloeding, neurologisch event TE, perifere TE en kleptrombose

Tabel 12: Non-inferioriteit analyses

Complicaties van categorieën	Controle eventtelling	Frequentie (%/pt-jr)	Behandeling eventtelling	Frequentie (%/pt-jr)	Verskil (behandeling-controle)	95% CI van verschil [1]	Non-inferioriteit indicator (1,5% MI) [2]
Totaal patiënt-jaren	878,6		766,2				
Composiet primair eindpunt	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Non-inferior
Hevige bloeding, TE, kleptrombose	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45- -0,98	Non-Inferior

Composiet primair eindpunt = composiet van totale bloeding, neurologisch event TE, perifere TE en kleptrombose; TE = trombo-embolie; CI = betrouwbaarheidsinterval; MI = inferioriteitsmarge [1] CI-waarden zijn berekend met Poisson-verdeling, test. [2] Non-inferioriteit is berekend onder de nulhypothese van behandelingsfrequentie - controle $\leq 1,5\%$. Consistent met de FDA-richtlijn van maart 2010, is non-inferioriteit afgerond indien de bovengrens van het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval minder dan 1,5% is.

Tabel 13: Objectieve prestatiecriteria-analyse voor behandelingsgroep










Complicaties van categorieën	Eventtelling	Frequentie (%/pt-jr)	Eenzijdige bovengrens van 95% CI	FDA OPC-frequentie (2* OPC-frequentie)	P-waarde [1]
Totaal patiënt-jaren	766,2				
Trombo-embolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Kleptrombose	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hevige of geringe bloeding	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Hevige bloeding	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = betrouwbaarheidsinterval (Confidence Interval)

[1] CI-waarden worden berekend met Poisson-verdeling, de Poisson-regressie met een offset-log van totale follow-up tijd.

P-waarden geven test weer op de nulhypothese van behandelingsfrequentie $\geq 2X$ FDA OPC-frequentie met 1993 waarden.

Tabel 14: Definities

	BEVOEGD VERTEGENWOORDIGER IN DE EUROPESE UNIE		NIET GEBRUIKEN INDIEN DE VERPAKKING BESCHADIGD IS
	FABRIKANT		NIET OPNIEUW GEBRUIKEN
	RAADPLEEG DE GEBRUIKSAANWIJZING		UITERSTE GEBRUIKSDATUM
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	RAADPLEEG DE GEBRUIKSAANWIJZING		SERIENUMMER
	CATALOGUSNUMMER		PRODUCTIEDATUM
	GESTERILISEERD MET STOOM		NIET OPNIEUW STERILISEREN
	MR-VOORWAARDELIJK		

ON-X®-I SÜDAMEKLAPIPROTEES

KASUTUSJUHEND

On-X®-i mitraalklapp koos standardse õmblusrõngaga

On-X®-i mitraalklapp koos Conform-X®-i õmblusrõngaga

On-X®-i aordklapp koos standardse õmblusrõnga ja laiendatud hoidikuga

On-X®-i aordklapp koos Conform-X®-i õmblusrõnga ja laiendatud hoidikuga

On-X®-i aordklapp koos anatoomilise õmblusrõnga ja laiendatud hoidikuga

Kõikide On-X LTI kasutusjuhendite viimased versioonid on saadaval aadressil:
<http://www.onxlti.com/ifu>

SISUKORD

ON-X®-I SÜDAMEKLAPIPROTEES	147
KASUTUSJUHEND.....	149
1. SEADME KIRJELDUS	149
2. KASUTUSNÄIDUSTUSED	149
3. VASTUNÄIDUSTUSED	149
4. HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD	150
4.1 HOIATUSED	150
4.2 ETTEVAATUSABINÕUD	150
5. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED	150
6. RAVI ISIKUPÄRASTAMINE.....	150
6.1 SPETSIIFILISED PATSIENTIDE POPULATSIOONID	150
7. PATSIENTIDE NÕUSTAMINE	151
8. TARNIMISVIIS	151
8.1 SAADAOLEVAD MUDELID JA SUURUSED	151
8.2 PAKENDAMINE	151
8.3 HOIUSTAMINE	152
8.4 TARVIKUD	152
8.5 TARVIKUTE PUHASTAMINE JA STERILISEERIMINE.....	153
9. KASUTUSJUHISED.....	153
9.1 ARSTI VÄLJAÕPE	153
9.2 STERILISEERIMINE JA RESTERILISEERIMINE.....	153
9.3 KÄITLEMIS- JA ETTEVALMISTUSJUHISED	153
9.4 SEADME IMPLANTEERIMINE.....	155
9.5 ÖMBLEMISMEETODID	156
9.6 HÖLMA LIIKUMISE HINDAMINE JA KLAPI PÕÖRAMINE.....	157
9.7 KLAPI ORIENTATSIOON.....	157
10. OPERATSIOONIJÄRGNE TEAVE	157
10.1 ÜHILDUVUS MAGNETRESONANTSTOMOGRAAFIAGA (MRT)...	157
10.2 KAUPADE TAGASTAMINE.....	158
11. PATSIENDITEAVE.....	158
11.1 PATSIENDI REGISTREERIMINE.....	158
11.2 PATSIENDI HAIGUSLOO KAART	158
11.3 PATSIENDITEABE BROŠÜÜR	158
12. LAHTIÜTLEMINE GARANTIIDEST.....	158
LISA A	159
1. KÕRVALTOIMED	159
1.1 MÄRGATUD KÕRVALTOIMED	159
2. KLIINILISED UURINGUD	159
2.1 MÜÜGILETOOMISE EELSED UURINGUD	159
2.2 VÄIKSEMA SIHTANTIKOAGULATSIOONI MÜÜGILETOOMISE JÄRGNE UURING	159

JOONISTE LOEND

Joonis 1. Aordi ja mitraalsed profiilid	149
Joonis 2. Aordi- ja mitraalklapi hoidikud	151
Joonis 3a. Kalibraator ja jäljendikalibraator	152
Joonis 3b. Kalibraator	152
Joonis 4. Instrumendikäepide	153
Joonis 5. Rotaator	153
Joonis 6. Hõlmasond	153
Joonis 7a. Keerataav väline kaas	154
Joonis 7b. Eemaldage lapatsit tõmmates	154
Joonis 7c. ... või pöörake steriilsel alal ümber	154
Joonis 8a. Äratõmmataav väline kaas.....	154
Joonis 8b. Eemaldage lapatsit tõmmates	154
Joonis 8c. ... või pöörake steriilsel alal ümber	154
Joonis 9. Sisemise mahuti avamine.....	155
Joonis 10. Instrumendikäepideme sisestamine.....	155
Joonis 11. Aordi jäljendikalibraatorid kontrollivad aordiklappi.....	156
Joonis 12. Klapi supraannulaarne paigutus	156
Joonis 13. Ömblusrõnga ristlâbilõiked	156
Joonis 14. Klapihoidiku eemaldamine	156
Joonis 15. Klapi rotaatori sisestamine	157
Joonis 16. Antianatoomiliselt positsioneeritud mitraalklapi pöördetelg... ..	157
Joonis 17. INR-i jaotused	161

GRAAFIKUTE LOEND

Graafik 1. Patsiendi jälgimine aja jooksul.....	163
---	-----

TABELITE LOEND

Tabel 1. On-X-i klapi tehnilised andmed (millimeetrites).....	151
Tabel 2. Kalibraatori valikud.....	152
Tabel 3. Aordiklapi asendamisel täheldatud kõrvaltoimete sagedused	163
Tabel 4. Mitraalklapi asendamisel täheldatud kõrvaltoimete sagedused	164
Tabel 5. Patsientide operatsioonieelne demograafia.....	164
Tabel 6. Opereeritavate patsientide demograafia	165
Tabel 7. Implanteerimiste arv ja aastad klapi suuruse järgi	166
Tabel 8. Klapi efektiivsuse tulemused.....	166
Tabel 9. Efektiivsuse tulemused, hemodünaamilised tulemused	167
Tabel 10. Katse- ja kontrollrühma operatsioonieelsed karakteristikud kõrge riskiga AVR-i rühma korral.....	168
Tabel 11. Randomiseerimisjärgsed lineariseeritud hiliste kõrvaltoimete sagedused kõrge riskiga AVR-i rühma korral.....	168
Tabel 12. Samaväärsuse analüüsid.....	169
Tabel 13. Ravirühma eesmärgi tulemuslikkuse kriteeriumite analüüsid.....	169
Tabel 14. Määratlused	170

KASUTUSJUHEND

ETTEVAATUST! USA föderaalseedus lubab seda seadet müüa ainult arstil või arsti korraldusel.

1. SEADME KIRJELDUS

On-X®-i südameklapiprotees (joonis 1) on kahehõlmaline mehaaniline südameklapp, mis koosneb avausest ja kahest hõlmast. Avause sissevooluala on vooluturbulentside vähendamiseks laieneva kujuga ja väljavooluava servas asuvad hõlmakaitsmed, mis on ette nähtud hõlmade kaitsmiseks suletud asendis. Hõlmad pöörlevad ümber tugede, mis asuvad avause rõnga sisepärimetel. Suletud asendis moodustavad hõlmad avause tasapinna suhtes 40° nimiruga. Avatud asendis moodustavad hõlmad avause tasapinna suhtes 90° nimiruga. Hõlmade nurga muutus suletud asendisse liikumisel on 50°.

Avaus on moodustatud grafiitsubstraadist, mis on kaetud On-X®-i süsinikuga (puhas lisanditeta pürolüütiline süsinik). Hõlmad on valmistatud On-X®-i süsinikust, mis on sadestatud grafiitsubstraadile; viimased on röntgenkontrastsuse saamiseks impregneeritud 10 massiprotsendi volframiga.

Õmblusrõngas on valmistatud polütetrafluoroetüleenkangast (PTFE), mis on kinnitatud avause külge titaanist kinnitusrõngaste ja 5-0 õmblusmaterjali abil. Selline avause külge kinnitatud õmblusrõnga kuju võimaldab õmblusrõnga pöörämist implanteerimise ajal *in situ*. Õmblusrõngal on toodud suuna viitemärgid klapi suuna määramiseks.

On-X®-i südameklapiprotees on saadaval 3 aordi ja 2 mitraalõmblusrõnga konfiguratsiooniga. Kõik aordi konfiguratsioonid on saadaval suurustes 19, 21, 23, 25 ja 27/29 mm. Standardne mitraalõmblusrõngas on saadaval suurustes 23, 25, 27/29 ja 31/33, mitraalne Conform-X®-i õmblusrõngas on saadaval ainult suuruses 25/33.

Aordiklapid suurusega 19 mm kuni 25 mm on ette nähtud intrasupraannulaarseks õmblusrõnga paigaldamiseks ja klapp suurusega 27/29 mm on ette nähtud intraannulaarseks õmblusrõnga paigaldamiseks. Kõik mitraalklappide suurused on ette nähtud supraannulaarseks õmblusrõnga paigaldamiseks.

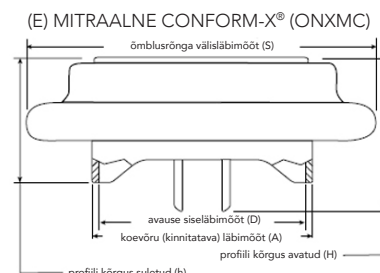
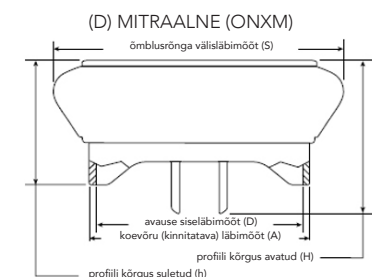
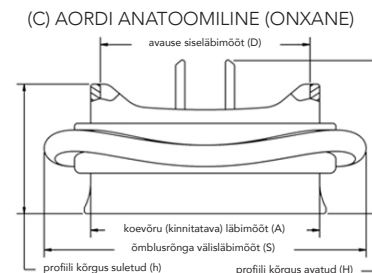
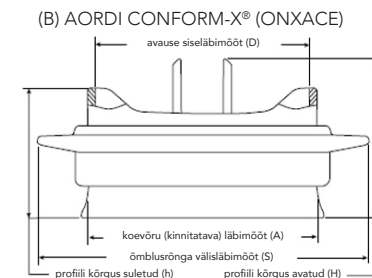
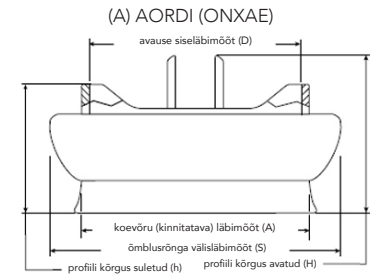
2. KASUTUSNÄIDUSTUSED

On-X-i südameklapiprotees on näidustatud haige, kahjustatud või rikkega loomuliku või prosteetilise südameklapi asendamiseks aordi ja mitraalpositsioonis.

3. VASTUNÄIDUSTUSED

On-X-i südameklapiprotees on vastunäidustatud patsientidele, kes ei talu antikoagulatsioonravi.

Joonis 1. Aordi ja mitraalsed profiilid
(Vt tabelist 1 vastavaid mõõtmeid)



4. HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

4.1 Hoiatused

AINULT ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS.

ÄRGE kasutage On-X-i südameklapiproteesi, kui:

- protees on maha kukkunud, kahjustatud või seda on ükskõik millisel viisil valesti käsitsetud;
- aegumiskuupäev on möödunud;
- avamist näitav sulgur on katki;
- seerianumbri lipik ei vasta seerianumbrile mahuti sildil.

ÄRGE viige kateetrit, kirurgilist instrumenti või transvenoosset stimuleerimiselektroodi läbi proteesi, kuna see võib põhjustada südameklapi puudulikkust, hõlmade kahjustust, hõlmade paigalt nihkumist ja/või kateetri/instrumendi/elektroodi kinnijäämist.

ÄRGE resteriiseerige On-X-i südameklapiproteesi.

4.2 Ettevaatusabinõud

Käsitsege proteesi ainult ettevõtte On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X-i südameklapiproteesi instrumentidega. Klapi suuruse valimiseks võib kasutada ainult On-XLTI On-X-i südameklapiproteesi kalibraatoreid; teised kalibraatorid võivad põhjustada vale klapi valiku.

Vältige klapi süsinikpindade puudutamist kinnastatud sõrmede või mis tahes metallist või abrasiivsete instrumentidega, kuna see võib põhjustada klapi pinna kahjustamist, mis pole palja silmaga nähtav, ja viia klapi kiirenenud struktuuralse düsfunktsiooni ni või hõlmade lahtitulekuni või toimida trombi moodustumise koldena.

Vältige proteesi kahjustamist ülemäärase jõu rakendamisega klapi avausele või hõlmadele.

5. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Võimalikud südameklapiproteesidega seotud kõrvaltoimed (tähestikulises järjekorras) on muu hulgas järgmised:

- stenokardia
- südame rütmihäire
- endokardiit
- südamepuudulikkus
- hemolüüs
- hemolüütiline aneemia
- hemorraagia
- müokardiinfarkt
- proteesihõlma kinnijäämine (kokkupõrge)
- proteesi mittestruktuurane düsfunktsioon
- proteesi pannus
- proteesi perivalvulaarne leke
- proteesi regurgitatsioon
- proteesi struktuurane düsfunktsioon

- proteesi tromboos
- insult
- trombemboolia

On võimalik, et need tüsistused võivad põhjustada:

- kordusoperatsiooni
- eksplanteerimist
- püsivat puuet
- surma

Mehaanilised südameklapiproteesid tekitavad kuuldavaid helisid, mis kuuluvad klappide normaalse talitluse juurde. Mõne patsiendi korral võivad need helid olla ebameeldivad.

Korduskasutamise risk

Vastavalt EL-i meditsiiniseadmete direktiivi 93/42/EMÜ I lisa jaotisele 13.6h peab seadme tootja andma teavet riskide kohta, mis kaasnevad ühekordselt kasutatava seadme korduskasutamisega. Sellest tulenevalt esitatakse järgmine teade.

Implanteeritud On-X-i südameklapiprotees on mõeldud ainult ühekordselt kasutamiseks. Ärge korduskasutage seadet. Lisaks jaotises 5 loetletud riskidele võib korduskasutamine tekitada protseduurilisi komplikatsioone, k.a seadme kahjustusi, seadme biosobivuse vähenemist ja seadme saastumist. Korduskasutamine võib põhjustada infektsiooni, tõsiseid vigastusi või patsiendi surma.

6. RAVI ISIKUPÄRASTAMINE

Antikoagulatsioon – teha tuleb sobivat antikoagulant-/antiagregantravi. Antikoagulant- või antikoagulant-/antiagregantravi režiimi valimisel lähtutakse patsiendi konkreetsetest vajadustest ja kliinilisest olukorrast.

Aordiklapi asendis On-X-i klapiga patsiente tuleb hoida pikaajalisel varfariin-antikoagulantravil, mille käigus tuleb esimesel 3 kuul pärast klapiasendusoperatsiooni saavutada rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) väärtuseks 2,0–3,0 ja hiljem tuleb vähendada INR väärtuseni 1,5–2,0. Patsientidel, kellel on On-X-i klapp mitraalklapi või mitme klapi asendis, tuleb pärast klapiasendusoperatsiooni hoida INR-i pidevalt väärtusel 2,5–3,5. Lisaks on soovitatav mis tahes asendis On-X-i klapiga patsientidele anda igapäevaselt 75–100 mg aspiriini, kui aspiriini kasutamiseks puuduvad vastunäidustused.

Uuringud näitavad, et INR-i püsiv kontrollimine annab paremaid kliinilisi tulemusi ja patsiente tuleb pidevalt jälgida. Soovitatav on kasutada püsivat INR-i kodust jälgimist.

6.1 Spetsiifilised patsientide populatsioonid

On-X-i südameklapiproteesi ohutus ja efektiivsus pole tõestatud järgmiste spetsiifiliste populatsioonide puhul, kuna neid pole uuritud:

- rasedad patsiendid;
- imetavad emad;
- kroonilise endokardiidiga patsiendid;
- patsiendid, kes vajavad kopsu- või trikuspidaalklapi vahetamist.

7. PATSIENTIDE NÕUSTAMINE

- Kõigile südameklappiproteesidega patsientidele, kelle ravitakse hambaid või tehakse muid potentsiaalselt baktereemilisi protseduure, tuleb tagada profülaktiline ravi antibiootikumidega.
- Patsiendid vajavad antikoagulant- või antikoagulant-/antiagregantravi.
- Patsientide tähelepanu tuleb juhtida vajadusele täita klapi kaasas olev patsiendi ID-kaart ja kanda seda kogu aeg endaga kaasas.

8. TARNIMISVIIS

8.1 Saadaolevad mudelid ja suurused

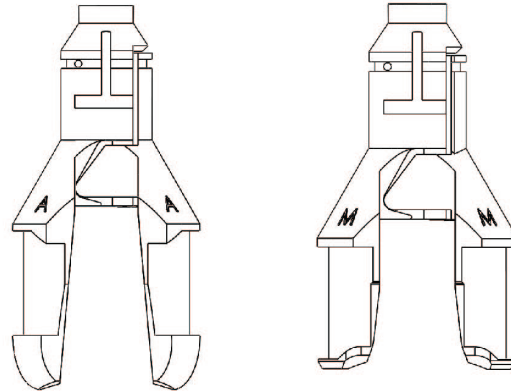
On-X-i südameklappiprotees on saadaval 3 aordi ja 2 mitraalõmbalurõnga konfiguratsiooniga. Kõik aordi konfiguratsioonid on saadaval suurustes 19, 21, 23, 25 ja 27/29 mm. Standardne mitraalõmbalurõngas on saadaval suurustes 23, 25, 27/29 ja 31/33 mm, mitraalne Conform-X-i õmbalurõngas on saadaval ainult suuruses 25/33.

Aordiklapid suurusega 19 mm kuni 25 mm on ette nähtud intrasupraannulaarseks õmbalurõnga paigaldamiseks ja klapp suurusega 27/29 mm on ette nähtud intraannulaarseks õmbalurõnga paigaldamiseks. Kõik mitraalklappide suurused on ette nähtud supraannulaarseks õmbalurõnga paigaldamiseks.

Joonis 2. Aordi- ja mitraalklapi hoidikud

Laiendatud aordiklapi

Mitraalklapi hoidik



Tabelis 1 ja joonisel 1 on näidatud On-X-i südameklappiproteesi kõikide saadaolevate suuruste mõõtmed ning mudelite tehnilised andmed. Karbil, mahuti siltidel ja implantaadi registreerimiskaardil olev märgis SZ mm näitab klapi koevõru läbimõõtu millimeetrites.

8.2 Pakendamine

On-X-i südameklappiprotees tarnitakse steriilsena ja hoidikule paigutatuna kahekordselt suletud plastmahutis. Pakend koosneb järgmistest osadest.

- Väliskarp
- Patsiendi haigusloo kaart
- Plastist klappimahuti
- Implantaadi registreerimiskaart
- Plastist klapihoidik
- Klapi seerianumbri lipik
- Kasutusjuhised (brošüür või veebilehe viitekaart)

On-X-i südameklappiproteesi implanteerimiseks vajalikud instrumendid tarnitakse eraldi **MITTESTERILSETENA** ja need tuleb enne kasutamist puhastada ning steriliseerida vastavalt jaotisele 8.5.

Tabel 1. On-X-i klapi tehnilised andmed (millimeetrites)

Mudeli tähistus	Suurus/tüüp	Koevõru (kinnitatava) läbimõõt (A)	Avause siseläbimõõt (D)	Õmbalurõnga välisläbimõõt (S)	Profili kõrgus (suletud) (h)	Profili kõrgus (avatud) (H)	Avause siseläbimõõt (mm ²)
ONXAE-19*	19 aordi	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aordi	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aordi	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aordi	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 aordi	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aordi Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aordi Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aordi Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aordi Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 aordi Conform-X	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aordi anatoomiline	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aordi anatoomiline	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aordi anatoomiline	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aordi anatoomiline	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 aordi anatoomiline	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 mitraalne	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 mitraalne	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 mitraalne	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 mitraalne	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitraalne Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Pole saadaval kõikidel turgudel

** Pole saadaval USA-s

Vt jooniselt 1 mõõdetud mõõtmete asukohta. Antud väärtused on nominaalsed tolerantsivahemikus.

8.3 Hoiustamine

On-X-i südameklapiproteesi steriilsuse aegumiskuupäev on kantud välispakendi sildile. Asjakohase kontrolliga varude üle tuleb tagada varasema aegumiskuupäevaga proteeside implanteerimine eelisjärjekorras ja nende aegumise vältimine. Klapi kaitsmiseks tuleb seda hoida väliskarbis kuni kasutamiseni. Hoiustamiskeskond peab olema puhas, jahe ja kuiv.

8.4 Tarvikud

On-X-i südameklapiprotees on ette nähtud kasutamiseks ainult On-XLTI On-X-i instrumentidega. Eraldi tarnitavad instrumendid moodustavad komplekti, kuhu kuuluvad kalibraatorid, rotaatorid, instrumendikäepide ja hõlmasond. Instrumendid on korduskasutatavad.

ETTEVAATUST! Kalibraatoritel ja instrumendikäepidemel on metallist piirkonnad, mis on painutatavad. Nende metallist piirkondade korduv painutamine võib tekitada materjali väsimist ja murdumist. Instrumendi murdumise vältimiseks kasutamise ajal tuleb enne ja pärast igat painutamist kontrollida, et varrel ei oleks pindmisi pragusid. Kui on näha metalli väsimisest tekkinud pinnapragusid, tuleb kalibraator ja/või instrumendikäepide ära visata ning asendada. Asendusosade tellimiseks võtke ühendust On-XLTI kliendi-teenindusega.

ETTEVAATUST! Hõlmasondid ja rotaatorid on painduvad, kuid need ei ole mõeldud jäädavalt deformeeritud asendisse painutamiseks.

Kalibraator

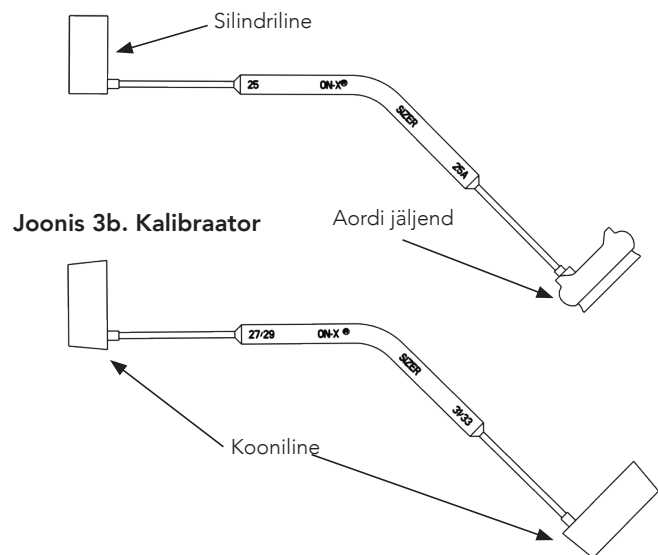
Kalibraatorit kasutatakse koevõru saadud läbimõõdu mõõtmiseks pärast võru ettevalmistamist implanteerimiseks. Kalibraatoril on mõlemas otsas painutatav vars. Ka-

libraatorid on silindrilised suurusega 19 mm kuni 25 mm klappide jaoks ning koonilised suurusega 27/29 mm ja 31/33 mm klappide jaoks (joonis 3a ja 3b). Kalibraatori valimise lihtsustamiseks vt tabelit 2.

Jäljendikalibraatorid

Kõigi aordiklapi suuruste jaoks on olemas aordi jäljendikalibraatorid (joonis 3a). Need modelleerivad On-X-i standardse aordiklapi profiili. Neid kasutatakse pärast standardse, Conform-X-i ja anotoomilise õmblusrõnga konfiguratsioonide kalibreerimist, et tagada aordiklapi sobitumine koronaartereid takistamata. Aordi jäljendikalibraatorite suuruses 19 kuni 25 kuju on ette nähtud intrasupraannulaarse paigaldamise modelleerimiseks. Aordi jäljendikalibraator suurusega 27/29 on ette nähtud intraannulaarse paigaldamise modelleerimiseks.

Joonis 3a. Kalibraator ja jäljendikalibraator



Tabel 2. Kalibraatori valikud

Suurus	Klapi tüüp	Kalibraatori valik		Õmblusrõnga positsioon
		Kalibraatori tüüp	Kasutage jäljendikalibraatorit	
19	Aordi	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
21	Aordi	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
23	Aordi	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
25	Aordi	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
27/29	Aordi	Kooniline	JAH	Intraannulaarne
19*	Aordi Conform-X	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
21*	Aordi Conform-X	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
23*	Aordi Conform-X	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
25*	Aordi Conform-X	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
27/29*	Aordi Conform-X	Kooniline	JAH	Intraannulaarne
19*	Aordi anotoomiline	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
21*	Aordi anotoomiline	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
23*	Aordi anotoomiline	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
25*	Aordi anotoomiline	Silindriline	JAH	Intrasupraannulaarne
27/29*	Aordi anotoomiline	Kooniline	JAH	Intraannulaarne
23*	Mitraalne	Silindriline	EI	Supraannulaarne
25	Mitraalne	Silindriline	EI	Supraannulaarne
27/29	Mitraalne	Kooniline	EI	Supraannulaarne
31/33	Mitraalne	Kooniline	EI	Supraannulaarne
25/33	Mitraalne Conform-X	Silindriline või kooniline	EI	Supraannulaarne

* Pole saadaval kõikides riikides.

Instrumentikäepide

Instrumentikäepide (joonis 4) aitab hoida klappi või rotaatorit operatsiooni ajal. Instrumentikäepide koosneb pidemest, painutatavast varrest ja otsast.

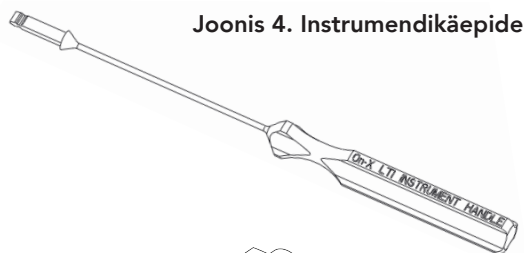
Rotaator

Klapi rotaatorit (joonis 5) kasutatakse *in situ* klapi ümberorienteerimiseks ja seda võib kasutada hõlma liikuvuse kontrollimiseks. Rotaator koosneb keskel paikneva hõlmasondiga plastpeast ja ühendatud käepidemest.

Rotaatorit võib kasutada koos kinnitatud instrumentikäepidemega või ilma selleta. Rotaatori kinnitamiseks instrumentikäepideme külge sisestage instrumentikäepideme ots pilusse rotaatori käepideme otsas. Pärast sisestamist vähest jõudu rakendades kinnitub rotaator kuuldava klõpsuga paigale.

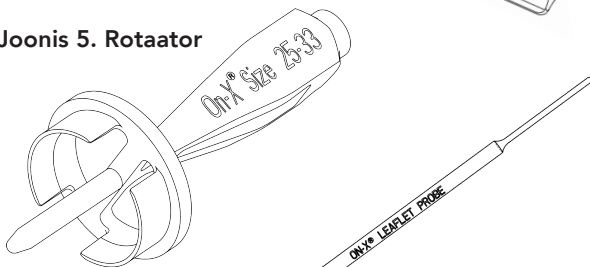
Hõlmasond

Hõlmasond (joonis 6) kujutab endast koonusekujuliste otstega painduvat varrast. Hõlmasondi võib kasutada hõlmade ettevaatlikuks liigutamiseks, et veenduda nende vabas avanemises ja sulgumises.

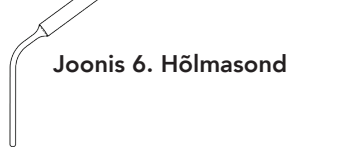


Joonis 4. Instrumentikäepide

Joonis 5. Rotaator



Joonis 6. Hõlmasond



8.5 Tarvikute puhastamine ja steriliseerimine

On-X-i südameklapiproteesi implanteerimiseks vajalikud instrumentid tarnitakse eraldi MITTESTERILSETENA ja need tuleb enne kasutamist puhastada ning steriliseerida. Kasutada tuleb haigla standardseid kirurgiliste instrumentide puhastamise protseduure. Märkus. Metallist instrumentid on valmistatud titaanist. Plastinstrumentid on valmistatud polüfenüülsulfoonist. Nende instrumentide materjalid suudavad taluda standardset auruga steriliseerimist ja auruga kiirsteriliseerimist.

HOIATUS. Neid instrumente EI tarnita steriilsena. Enne igat kasutamist tuleb need korralikult puhastada ja steriliseerida.

HOIATUS. ÄRGE steriliseerige instrumente mingi muu meetodiga peale auru. Muude steriliseerimismeetodite kasutamine võib mõningaid esemeid kahjustada.

HOIATUS. Pärast kasutamist ja enne puhastamist tuleb rotaator käepidemelt eemaldada. Rotaatori eemaldamiseks instrumentikäepidemest on vaja kasutada suuremat jõudu kui selle paigaldamiseks.

9. KASUTUSJUHISED

HOIATUS. ÄRGE kasutage On-X-i südameklapiproteesi, kui:

- protees on maha kukkunud, kahjustatud või seda on ükskõik millisel viisil valesti käsitletud;
- aegumiskuupäev on möödunud;
- avamist näitav sulgur on katki;
- seerianumbri lipik ei vasta seerianumbrile mahuti sildil.

9.1 Arsti väljaõpe

On-X-i südameklapiproteesi implanteerimiseks ei ole vaja eriväljaõpet. Selle proteesi implanteerimise tehnikad on samad igasuguse mehaanilise südameklapiproteesi paigaldamistehnikatega.

9.2 Steriliseerimine ja resteriiseerimine

On-X-i südameklapiprotees tarnitakse steriilsena. Kui steriilsuse aegumiskuupäev on möödunud või kui väliskarbist väljavõtmisel on klapi mahuti kahjustatud või steriilsusbarjäär purunenud, ärge kasutage klappi. Helistage On-X-ITI klienditeenindusse ja leppige kokku klapi tagastamise ning uue saamise suhtes.

HOIATUS. Kui operatsiooni käigus võetakse klapp mahutist välja, kuid seda ei kasutata, ei tohi seda mahutisse tagasi panna ega uuesti steriliseerida. Selles olukorras tuleb klapp tagastada On-X-ITI-le. Enne ükskõik millist tagastamist helistage teabe saamiseks klienditeenindusse.

HOIATUS. Ärge resteriiseerige On-X-i südameklapiproteesi.

9.3 Käitlemis- ja ettevalmistusjuhised

ETTEVAATUST! Käideldge proteesi ainult On-X-ITI On-X-i südameklapiproteesi instrumentidega. Klapi suuruse valimiseks võib kasutada ainult On-X-ITI On-X-i südameklapiproteesi kalibraatoreid; teised kalibraatorid võivad põhjustada vale klapi valiku.

ETTEVAATUST! Vältige klapi süsinikpindade puudutamist kinnastatud sõrmede või mis tahes metallist või abrasiivsete instrumentidega, kuna see võib põhjustada klapi pinna kahjustamist, mis pole palja silmaga nähtav, ja viia klapi kiirenenud struktuurse düsfunktsiooni ni või hõlmade lahtitulekuni või toimida trombi moodustumise koldena.

ETTEVAATUST! Vältige proteesi kahjustamist ülemäärase jõu rakendamisega klapi avausele või hõlmadele.

Mittesteriilne meditsiiniõde

1. Kontrollige aegumiskuupäeva väliskarbil.

HOIATUS. ÄRGE kasutage On-X-i südameklapiproteesi, kui selle aegumiskuupäev on möödunud. Kui klappi pole kasutatud, selle plastmahuti on kahjustamata ja steriilsuse aegumiskuupäev on möödunud, tuleb klapp tagastada On-XLTI-le.

2. Eemaldage klappimahuti ja pakendi infolehed väliskarbit. Kontrollige, et mahuti ei oleks kahjustatud.

HOIATUS. ÄRGE kasutage On-X-i südameklapiproteesi, kui protees on maha kukkunud, kahjustatud või seda on mingil moel valesti käsitsetud. Kahjustuste leidmisel kasutage teist klappi ja korraldage tagastamine On-XLTI klienditeeninduse kaudu.

3. Täitke implantaadi registreerimiskaart nii täielikult kui kohalikud seadused lubavad ja tagastage On-XLTI-le nii ruttu kui võimalik. See võimaldab kanda patsiendi jälgimiseks kasutatavasse andmebaasi, mis võib olla oluline klapi kohta käivate teavituste suhtes tulevikus.

Andke patsiendi haigusloo kaart patsiendile või paigutage see patsiendi haigusloo juurde.

4. Avage väline mahuti.

Keeratava välise kaanega pakendi puhul tehke järgmist. Keerake kaant vastupäeva kuni selle peatumiseni, seejärel tõstke kaas mahutilt ära (joonis 7a).

Äratõmmatava Tyvek®-i kaanega pakendi puhul tehke järgmist. Võtke kinni eemaldamislapatsist kaane nurgas ja tõmmake seda tagasi mahuti keskosa suunas (joonis 8a). Jätkake eemaldamist, kuni kaas on täielikult eemaldatud.

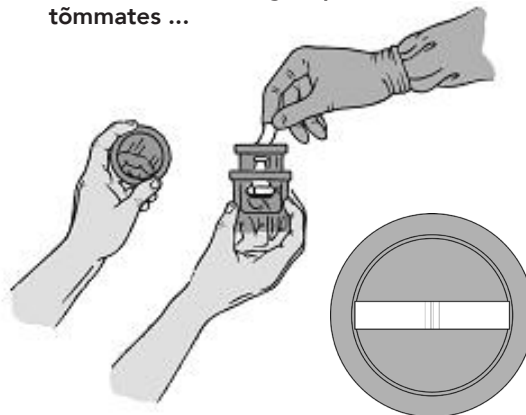
5. Steriilsel alal töötav meditsiiniõde võib eemaldada steriilse sisemise mahuti välisest mahutist, tõstes ettevaatlikult tõmbelapatsit, mis on kinnitatud sisemise mahuti peale (joonis 7b või joonis 8b). Seejärel asetatakse sisemine mahuti instrumentialusele. Selle asemel võib sisemise mahuti asetada steriilsele alale, pöörates välise mahuti ettevaatlikult steriilse ala kohal ümber (joonis 7c või joonis 8c) ja võimaldades sisemisel mahutil steriilsele alale libiseda.

Keeratava kaane disain

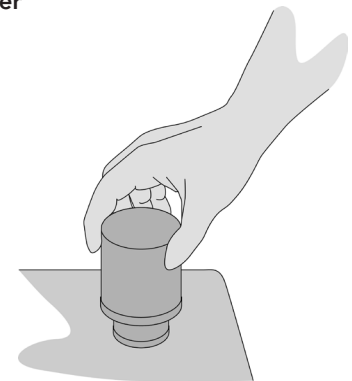
Joonis 7a. Keeratav väline kaas



Joonis 7b. Eemaldage lapatsit tõmmates ...



Joonis 7c. ... või pöörake steriilsel alal ümber

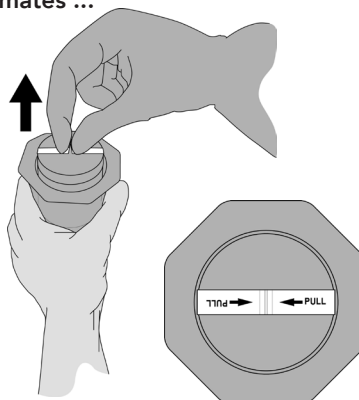


Äratõmmatava kaane disain

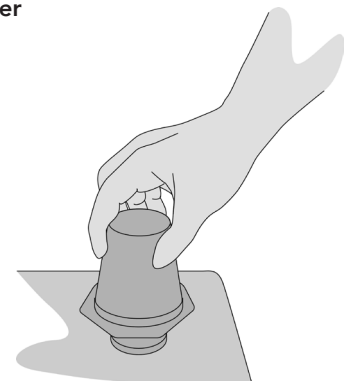
Joonis 8a. Äratõmmatav väline kaas



Joonis 8b. Eemaldage lapatsit tõmmates ...



Joonis 8c. ... või pöörake steriilsel alal ümber



Sterilne meditsiiniõde/kirurg

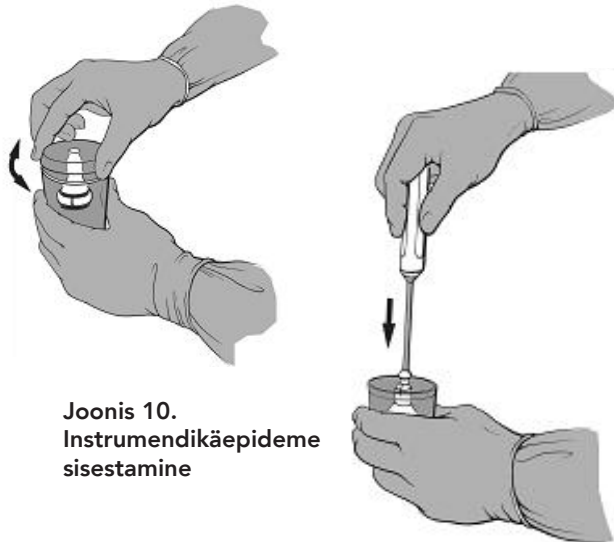
1. Kontrollige sisemise mahuti avamist näitavat sulgurit.

HOIATUS. ÄRGE kasutage On-X-i südameklappiproteesi, kui avamist näitav sulgur on katki. Kui avamist näitav sulgur on katki, kasutage teist klappi ja korraldage tagastamine On-XLTI klienditeeninduse kaudu.

2. Avage sisemine mahuti kaant kergelt keerates, mis purustab avamist näitava sulguri (joonis 9), ja tõstke kaas aluse pealt ära.
3. Suruge instrumendikäepideme ots klapihoidiku avasse, kuni see klõpsatab kindlalt oma kohale (joonis 10). Tõstke klapp ettevaatlikult mahutist välja ja libistage hoidikuplaat hoidikult maha.

Võtke õmblusrõngast ettevaatlikult kinnastatud käega kerge haardega kinni ja keerake instrumendikäepidet õrnalt ükskõik kummas suunas. Klappi peab olema võimalik õmblusrõnga sees takistusteta pöörata. Lõpetage pöörast, kui orientatsioonimärk on joondatud pöördeteljega.

HOIATUS. Ärge kasutage On-X-i südameklappiproteesi, kui klappi ei saa vabalt pöörata. Kasutage teist klappi ja korraldage tagastamine On-XLTI klienditeeninduse kaudu.

Joonis 9. Sisemise mahuti avamine

Joonis 10.
Instrumendikäepideme
sisestamine

4. Kontrollige seerianumbri lipiku vastavust välisel mahutil asuvale sildile.

HOIATUS. ÄRGE kasutage On-X-i südameklappiproteesi, kui seerianumbri lipik ei vasta seerianumbrile mahuti sildil. Kasutage teist klappi ja korraldage tagastamine On-XLTI klienditeeninduse kaudu.

5. Eemaldage seerianumbri lipik, lõigates läbi seda klapi küljes kinni hoidva niidi. Soovi korral võib lipikut kasutada kohe pärast selle eemaldamist steriilsuse kontrollimiseks standardse külvimeetodiga.

6. Nüüd on klapp implanteerimiseks valmis. Positsioneerimise lihtsustamiseks implanteerimisel saab instrumendikäepideme vart painutada, haarates käepideme ja varre otstest ning painutades seejärel. Vältige klapi haaramist.

HOIATUS. ÄRGE kasutage klappi instrumendikäepideme painutamiseks. See võib klappi kahjustada ja tekitada mehaanilise tõrke.

9.4 Seadme implanteerimine

HOIATUS. Enne kasutamist tuleb kõik lisainstrumendid puhastada ja steriliseerida vastavalt instrumentide juhenditele.

Suuruse määramine

Võru õige suuruse määramiseks kasutage ainult On-X-i südameklappiproteesi kalibraatoreid. Kalibraatoritel on silindrilised, koonilised ja aordi jäljendi otsad. Vt tabelit 2 kalibraatori valimise lihtsustamiseks.

Silindrilised kalibraatorid vastavad klapi suurustele 19 mm kuni 25 mm. Koonilised kalibraatorid vastavad klapi suurustele 27/29 mm ja 31/33 mm. Seda tüüpi kalibraatoreid võib kasutada nii aordi- kui ka mitraalklappide puhul.

Klapi õige suurus määratakse olekus, kui kalibraator sobitub võrusse mugavalt, kuid mitte tihedalt. Kui mugav sobitumine on leitud, saadakse vastav klapi suurus identifikaatori kaudu kalibraatoril. On-X-i mitraalseid Conform-X-i südameklappiproteesi võib kasutada, kui mugav sobivus leitakse suuruste 25 ja 33 vahel.

Aordi jäljendikalibraatorid on olemas kõigi aordiklapi suuruste jaoks. Aordiklapi suuruste 19 mm kuni 25 mm korral kasutatakse aordi jäljendikalibraatoreid kontrollimiseks, kas aordiklappi saab õigesti võrusse sobitada ja ega pärgarterid pole takistatud. Aordiklapi suurustega 19 mm kuni 25 mm ja standardse, Conform-X-i ning anotoomilise õmblusrõnga konfiguratsiooniga, on ette nähtud implantaadi võrusse sobitamiseks selliselt, et paljastatud süsinikpinna laiendus paikeb võrus ja õmblusrõngas on intrasupraannulaarne (joonis 11).

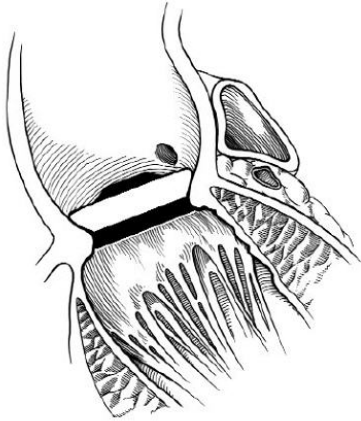
HOIATUS. ÄRGE määrake 19 mm kuni 25 mm aordiklapi õmblusrõnga suurust võrusse sobitamiseks.

Aordiklapid suurusega 27/29 mm ja standardse, Conform-X-i ning anotoomilise õmblusrõnga konfiguratsiooniga, on ette nähtud intraannulaarseks paigaldamiseks ja neil on kaasas vastav jäljendikalibraator selle paigutuse jäljendamiseks.

Kõik mitraalklapid, k.a On-X-i mitraalne Conform-X-i südameklappiprotees, on ette nähtud supraannulaarseks paigaldamiseks (joonis 12).

ETTEVAATUST! Vältige klapi ülekalibreerimist, kuna see võib häirida klapi tööd.

Joonis 11. Aordi jälgendikalibraatorid kontrollivad aordiklappi



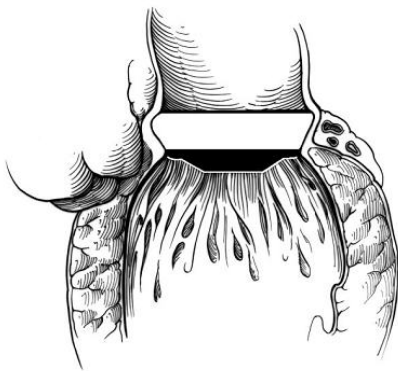
9.5 Ömblemismeetodid

Ömblemismeetodid sõltuvad implanteeriva kirurgi eelistustest ja patsiendi seisundist. Aordiklapi puhul peab koevõru avause laiendile toetuma. Kirurgid on üldiselt üksmeelel, et ümberpööratava katkestatud madratsi tüüpi õmblustehnika kas koos tampoonidega või ilma võimaldab klapi võru parimat kohandumist laienduse pinnaga.

Mitraalklappide implanteerimisel on üldiselt kasutatud tampoonidega või ilma nendeta ümberpööratud madratsi tüüpi õmblustehnikat, kuigi edukalt on kasutatud ka ümberpööratava ja pidevat õmblustehnikat.

ETTEVAATUST! Klapi paigaldamisel veenduge, et õmblusmaterjal või anotoomilised struktuurid ei segaks hõlma liikumist. Võimalus klappi pöörata võib olla kasulik ebanormaalse jääkpatoloogia vältimiseks, mis võib segada hõlma liikumist.

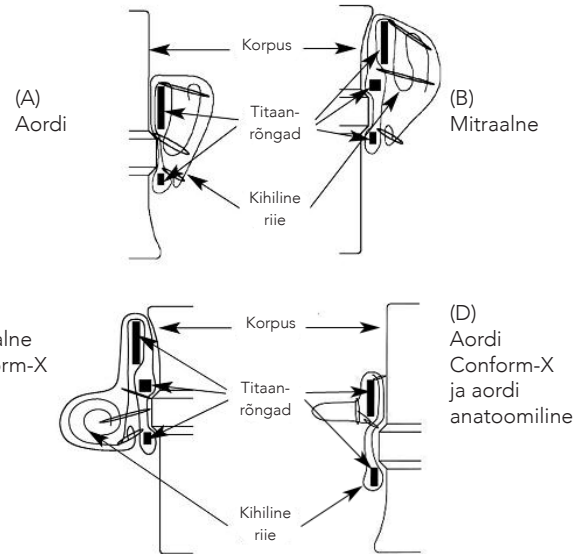
Joonis 12. Klapi supraannulaarne paigutus



Õmblusniidid peavad minema läbi õmblusrõnga keskkoha. See võimaldab õmblusrõngal jääda painduvaks ja kohanduda võruga. See väldib ka õmblusnõela kokkupuudet õmblusrõnga sees olevate titaanrõngastega (joonis 13). Õmblusrõngal olevaid orientatsioonimärke võib kasutada abivahendina õmbluse asukoha määramisel.

ETTEVAATUST! Anotoomilise õmblusrõnga kasutamisel peavad õmblused klapi kolme kommissuuri juures vastama kolmele orientatsioonimärgile õmblusrõngal.

Joonis 13. Õmblusrõnga ristlõbilõiked

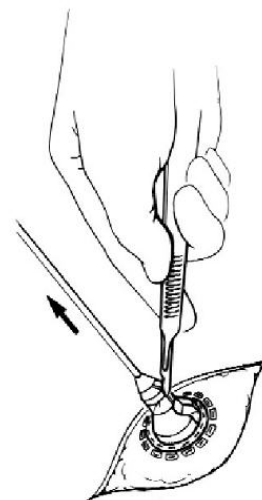


Kui kõik õmblused on paigas, lükatakse klapp edasi võrusse ja õmblused seotakse kokku. Aordiklappide puhul on soovitatav, et esimesed 3 sõlme seotaks üksteisest võrdsel kaugusel ja pooltel teel kommissuuride vahel, et klapp jääks võrusse stabiilselt kinni. Hoidiku klapist eemaldamiseks tuleb ettevaatlikult lõigata läbi hoidev õmblusniit (vt joonis 14) ja tõsta seejärel klapihoidik koos käepidemega ettevaatlikult klapist välja.

HOIATUS. ÄRGE püüdke klapihoidikut uuesti klappi sisestada, kui see on juba eemaldatud. Aordi- ja mitraalklappide puhul kasutatakse ühesuunalisi klapi hoidikuid, mis on spetsiifilised antud klapi tüübi jaoks. (Joonis 2.)

ETTEVAATUST! Õmblusniidid tuleb lõigata lühikeseks, et vältida hõlmade liikumise segamist.

Joonis 14. Klapihoidiku eemaldamine



9.6 Hõlma liikumise hindamine ja klapi pööramine

Hõlma liikumise kontrollimine

Kui klapp on paigal, tuleb kontrollida hõlmade vaba liikumist. Hõlma liikumise kontrollimiseks kasutage rotaatorsondi või hõlmasondi hõlmade ettevaatlikuks liigutamiseks, et veenduda nende vabas avanemises ja sulgumises.

HOIATUS! Testige hõlma liikuvust ainult On-XLTi On-X-i hõlmasondi või rotaatori otsas asuva hõlmasondi abil.

Pööramine

Kui hõlmad ei liigu vabalt, pöörake klappi ettevaatlikult ükskõik kummas suunas, kuni see jõuab asendisse, kus pole häireid hõlmade liikumises.

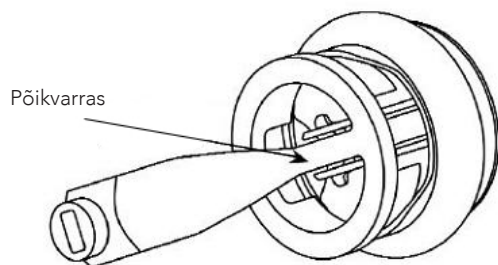
ETTEVAATUST! Ärge püüdke klappi pöörata, kui tunnete, et pööramine on märgatavalt takistatud. Klapi pööramiseks vajalik pöördemoment *in situ* peab olema umbes samasugune nagu see oli pööramise kontrollimisel enne implanteerimist. Kui pööramiseks vajatakse märgatavalt suuremat pöördemomenti, lõpetage pööramiskatsed. Kui pööramine on vajalik, kuid see pole võimalik, eemaldage klapp.

Rotaatorit võib kasutada koos kinnitatud instrumendikäepidemega või ilma selleta. Vastavalt vajadusele kinnitage instrumendikäepideme rotaatori külge, sisestades instrumendikäepideme otsa pilusse rotaatori käepideme otsas, kuni see klõpsatusega kindlalt paigale kinnitub.

HOIATUS. Kasutage klapi pööramiseks *in situ* ainult On-XLTi On-X-i rotaatorit. Kasutage ainult vastava suurusega rotaatorit. Vale suurusega rotaatori kasutamine võib klappi kahjustada.

Hoides rotaatori hõlmasondi hõlmade vahel ja põikvarrast joondatuna klapi hõlmade pöördetelgedega, sisestage klapi rotaator ettevaatlikult klappi, kuni see liigub takistuseta ettenähtud kohta (joonis 15).

Joonis 15. Klapi rotaatori sisestamine



ETTEVAATUST! Rotaatori sisestamisel ei tohi tunda takistust. Takistuse tundmisel peatage sisestamine, eemaldage ja joondage rotaator uuesti enne järgmist rotaatori sisestuskatset.

Pärast pööramist kontrollige hõlmade liikumist uuesti. Kui hõlmade vaba liikumist pole võimalik saavutada, eemaldage klapp.

9.7 Klapi orientatsioon

Aordiklapp

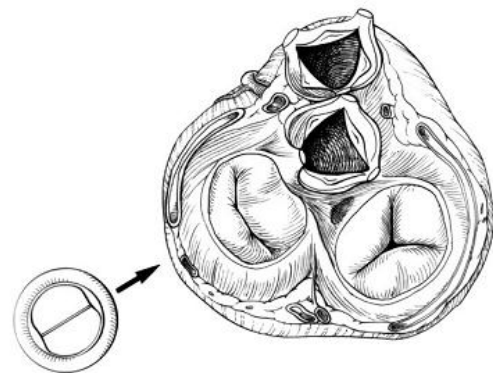
Lähtuvalt kliinilistest uuringutest puudub aordi On-X-i südameklappiproteesidel eelistatud orientatsioon standardse, Conform-X-i või anatoomilise õmblusrõngaga konfiguratsioonides.

ETTEVAATUST! Kui klapp on implanteeritud, veenduge visuaalselt, et koronaarsuistikus ei oleks võimalikku takistust.

Mitraalklapp

Kirjanduses soovitatakse, et mitraalklapi pöördetelg tuleb positioneerida antianatoomiliselt. Vt joonist 16.

Joonis 16. Antianatoomiliselt positioneeritud mitraalklapi pöördetelg



Mitraalne standardne ja Conform-X

10. OPERATSIOONIJÄRGNE TEAVE

10.1 Ühilduvus magnetresonantstomograafiaga (MRT)

*Märkus. Järgmised MRT-leiud kehtivad kõigi On-X-i südameklappiproteeside suuruste ja õmblusmanseti konfiguratsioonide korral.

MR-tingimuslik

On-X-i südameklappiprotees, mitraalne Conform-X-i südameklappiprotees suurusega 25–33* määrati olevat MR-tingimuslik vastavalt Rahvusvahelise Ameerika Materjalide ja Testimise Ühingu (ASTM) määratud terminoloogiale, tähistus: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment (Standardmenetlus meditsiiniseadmete ja muude vahendite ohutuse märkimiseks magnetresonantskeskkonnas). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Mittekliinilised katsed näitasid, et On-X-i mitraalne Conform-X-i südameklappiprotees suurusega 25–33 on MR-tingimuslik. Selle seadmega patsienti võib ohutult skaneerida kohe pärast paigaldamist järgmistes tingimustes.

Staatiline magnetväli

- Staatiline magnetväli 3 teslat või vähem
- Maksimaalne magnetvälja ruumiline gradient 720 G/cm või vähem

MRT-ga seotud soojenemine

Mittekliinilistel katsetel põhjustas On-X-i südameklapiprotees, mitraalne Conform-X-i südameklapiprotees suurusega 25–33 15-minutilise MRT-skaneerimisel (st impulsijada kohta) 3-teslases (3 T / 128 MHz, Excite, HDx, tarkvara 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR-süsteemis järgmise temperatuuritõusu:

suurim temperatuurimuutus +1,6 °C.

Seetõttu näitasid MRT-ga seotud soojenemise katsed On-X-i mitraalse Conform-X-i südameklapiproteesi suurusega 25–33 korral 3 tesla juures, kasutades saatvat/vastuvõtvat RF-kehamähist MR-süsteemi teatatud kogu keha keskmise SAR-i 2,9 W/kg juures (st seotuna kogu keha mõõdetud kalorimeetria keskmise väärtusega 2,7 W/kg), et suurim soojenemine nendel eritingimustel oli +1,6 °C või vähem.

Teave artefaktide kohta

MR-kujutise kvaliteet võib olla halvem, kui huvipakkuv piirkond asub täpselt On-X-i mitraalse Conform-X-i südameklapiproteesi suurusega 25–33 asukohas või sellele suhteliselt lähedal. Seetõttu võib vajalik olla MR-kuvamise parameetrite optimeerimine, et kompenseerida käesoleva seadme juuresolekut.

Impulsijada	Signaalitühimiku suurus (mm ²)	Tasapinna orientatsioon
T1-SE	1 090	Paralleelne
T1-SE	686	Perpendikulaarne
GRE	1 478	Paralleelne
GRE	1 014	Perpendikulaarne

10.2 Kaupade tagastamine

Ükskõik millise toote tagastamisel tuleb saada On-XLTI klienditeeninduselt eelnev luba. Kõikide klapi kohta tekkivate küsimuste korral või tagastamise autoriseerimiseks pöörduge klienditeenindusse.

Litsentseeritud USA patentidega 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; lubatud seerianr 09/010,449; lubatud seerianr 09/224,816 ja muude ootelolevate lubade ning patentidega.

11. PATSIENDITEAVE

11.1 Patsiendi registreerimine

Igas klapi pakendis on patsiendi haigusloo kaart ja implantaadi registreerimiskaart. On-XLTI nõuab, et implantaadi registreerimiskaart tuleb kohe täita ja postitavat koopia tagastada On-XLTI klienditeenindusse. Mitme klapi implantaadi korral täitke kaart iga klapi kohta. On-XLTI kasutab neid andmeid teavitamiseks ja see aitab täiendada haigla laovarusid. Kogu patsienditeave on rangelt konfidentsiaalne ja patsiendi identifitseeriva teabe väljastamisest võib keelduda, kui see on seaduse järgi lubatud.

11.2 Patsiendi haigusloo kaart

Patsiendi haigusloo kaart tarnitakse koos proteesiga. Patsientide tähelepanu tuleb juhtida vajadusele täita kaarti ja kanda seda kogu aeg endaga kaasas.

11.3 Patsienditeabe brošüür

On-XLTI on muutnud kättesaadavaks patsienditeabe brošüüri, mida arst võib patsiendile anda enne tema väljakirjutamist. Selle brošüüri koopiad on saadaval tellimisel On-XLTI müügiesindustest.

12. LAHTIÜTLEMINE GARANTIIDEST

Tulenevalt eelnevalt loetletud võimalikest komplikatsioonidest, mis võivad aset leida ükskõik millise südameklapiproteesi kasutamisel, ning samuti eespool nimetatud võimalikest kahjustest enne implantatsiooni, implanteerimise ajal ja pärast implantatsiooni, garanteerib On-XLTI ainult seda, et toode vastab On-XLTI standardsetele tehnilistele andmetele. On-XLTI ei anna ühtegi muud garantiid, mis on seotud kasutusel oleva toote talitlusega, ja On-XLTI ei vastuta riskide eest, mis kaasnevad käesoleva toote kasutamisega. Kõigi käesoleva toote kasutamisega seotud riskide eest vastutab ostja. On-XLTI ütleb lahti kõigist muudest toodet puudutavatest garantiidest, nii otsestest kui ka kaudsetest, kaasa arvatud toote müügilõplikkuse ja kindlaks otstarbeks sobivuse garantiidest. On-XLTI ei vastuta mitte ühegi otsese, erakorralise, kaasneva või juhusliku kahju, kahjustuste või kulude eest, mis on seotud toote kasutamisega. Ühelgi isikul pole õigust muuta ühtegi neist tingimustest või siduda On-XLTI-d ühegi täiendava vastutuse või garantiiga, mis on seotud toote kasutamisega.

LISA A

Kliiniline teave vastavalt FDA (USA) nõuetele

1. KÕRVALTOIMED

Euroopa müügieelses uuringus implanteeriti kokku 184 aordi On-X-i südameklapiproteesi 184-le patsiendile 11 keskuses. Keskmine jälgimisaeg oli 2,2 aastat (vahemik 0 kuni 4,0 aastat), kokku 411,8 patsiendiaastat. Mitraalpositsiooni implanteeriti 229 klappi 229 patsiendile 16 keskuses. Keskmine jälgimisaeg oli 1,8 aastat (vahemik 0 kuni 4,5 aastat), kokku 417,9 patsiendiaastat.

Aordiklapi patsientidel oli uuringu kestel 7 surmajuhtumit ja 2 nendest iseloomustati kui klappiga seotud. Aordiklappiga seotud surmade põhjused olid varane trombemboolia (1 patsient) ja äkiline seletamatu surm (1 patsient). Mitraalklapi patsientidel oli uuringu kestel 18 surmajuhtumit ja 3 nendest iseloomustati kui klappiga seotud. Mitraalklappiga seotud surmade põhjused olid varane kontrollimatu verejooks (1 patsient) ja äkiline seletamatu surm (2 patsienti).

1.1 Märkatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed kliinilises uuringus on näidatud tabelites 3 ja 4.

2. KLIINILISED UURINGUD

2.1 Müügiletoomise eelsed uuringud

On-X-i südameklapiproteesi müügiletoomise eelsed kliinilised uuringud kavandati klapi ohutuse ja efektiivsuse uurimiseks aordi- ning mitraalklapi asendamisel. Isoleeritud aordiklapi vahetamist vajavad patsiendid registreeriti aastatel 1996 kuni 2000 11 keskuses rahvusvaheliseks mitmekeskuseliseks prospektiivseks mitterandomiseeritud uuringuks retrospektiivse kontrolliga. Isoleeritud mitraalklapi vahetamist vajavad patsiendid registreeriti aastatel 1996 kuni 2001 16 keskuses rahvusvaheliseks mitmekeskuseliseks prospektiivseks mitterandomiseeritud uuringuks retrospektiivse kontrolliga.

Aordiklapi kohort koosnes 184-st patsiendist (121 meest, 63 naist) vanuses 20 kuni 80 aastat (keskmine 60,2 aastat). Kumulatiivne jälgimine toimus 411,8 patsiendiaasta ulatuses keskmise jälgimisega 2,2 aastat (SD = 0,8 aastat, vahemik 0 kuni 4,0 aastat). Mitraalklapi kohort koosnes 229-st patsiendist (86 meest, 143 naist) vanuses 21 kuni 78 aastat (keskmine 59,2 aastat). Kumulatiivne jälgimine toimus 417,9 patsiendiaasta ulatuses keskmise jälgimisega 1,8 aastat (SD = 1,3 aastat, vahemik 0 kuni 4,5 aastat). Tabelites 5 ja 6 on näidatud operatsioonieelsete ning opereeritud patsientide demograafia. Graafikul 1 on näidatud implanteeritud patsientide arv jälgimise kestuse suhtes. Tabelis 7 on näidatud implantaadi teave klapi suuruse järgi, k.a implanteeritud patsientide arv ja patsiendiaastate arv.

Uuringutes kogutud ohutuse tulemusnäitajad olid tüsistused; teatud tüsistuste olemasolu või puudumise kinnitamiseks kasutati vereanalüüse. Ohutuse tulemused on toodud tabelites 3 ja 4. Efektiivsuse tulemusnäitajateks olid New Yorki südameliidu (NYHA) klassifikatsiooni ja ehokardiograafilised hinnangud. NYHA ja vere andmed koguti operatsioonieelselt, operatsiooniaegselt ja operatsioonijärgselt 3 kuni 6 kuu jooksul, pärast ühte aastat ning seejärel kord aastas. Hemodünaamilised andmed koguti väljakirjutamisel ja pärast ühte aastat. Vastavad efektiivsuse tulemused on näidatud tabelites 8 ja 9.

2.2 Väiksema sihtantikoagulatsiooni müügiletoomise järgne uuring

Kavandati prospektiivne randomiseeritud On-X-i antikoagulantravi kliiniline uuring (PROACT – Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial), mille eesmärgiks oli määrata, kas implanteeritud On-X-i südameklapiproteesiga patsiente on ohutu ja efektiivne ravida väiksema agressiivsusega antikoagulantraviga, kui seda praegu soovitatakse Ameerika Kardioloogiakollegiumi / Ameerika Südameliidu (ACC/AHA) või Ameerika Rindkerekirurgide Kollegiumi (ACCP) juhistes patsientidele, kellele on implanteeritud kahehõlmaline mehaaniline südameklapiprotees. Esimest kohorti kasutati registrisse kandmiseks ja analüüsi läbiviimiseks, et võrrelda standardset antikoagulantravi rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) sihtväärtusega 1,5–2,0 kõrge riskitasemega patsientidel, kes vajavad aordiklapi asendamist (AVR – aortic valve replacement).

Uuringu korraldus ja patsientide valik

PROACT-uuringu kõrge riskiga AVR-i pooleks oli prospektiivse randomiseeritud mittepimedada kontrollitud uuringu võrdlus tulemustega, mis saadi pärast AVR-i On-X-i klappiga. See oli mitmekeskuseline uuring, kuhu kuulus 36 keskust Põhja-Ameerikas, millest 35 asusid Ühendriikides ja 1 Kanadas. Sellesse kohorti värvati AVR-iks kokku 425 patsienti kõrge riskiga patsientidena klapitromboosi ja trombemboolia suhtes. Värbamine algas 2006. a juunis ja lõppes kõrge riskiga AVR-rühma korral 2009. a oktoobris. Selle aruande jaoks olid saadaval järelkontrolli andmed kuni 1. septembrini 2014. Primaarseteks tulemusnäitajateks olid klapitromboosi, trombemboolia, verejooksude, kordusoperatsioonide, eksplanteerimise sagedused ning üldise ja klappiga seotud suremuse sagedused, nagu need on määratud Rindkerekirurgide Ühingu / Ameerika Rindkerekirurgia Liidu (STS/AATS) klapiuuringute juhistes. 2 rühma samaväärsust hinnati klapitromboosi, trombemboolia ja verejooksu sageduse järgi kokkuvõetuna ning kasutades hindamisel samaväärsuse erinevuse ülempiiri 1,5% (absoluutsena). Valimi suuruse hinnang määrati ühepoolset proportsionaalset kontrollimist kasutades koos I tüüpi veaga 0,05 ja samaväärsuse hüpoteesi kontrollimiseks kasutati 80% usalduspiirkonda.

Patsientide kaasamiskriteeriumid

Patsientide kaasamiskriteeriumid olid järgmised:

1. Patsiendid kliinilise näidustusega üksiku AVR-i läbiviimiseks
2. Järgmiste seisunditega patsiendid, mis paigutas nad kõrge riskitasemega rühma: krooniline atriaalne fibrillatsioon, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon < 30%, suurenenud vasak koda läbimõõduga > 50 mm, spontaansed ehokardiograafilised kontrastid vasakus kojas, veresoonte patoloogiad, neuroloogilised sündmused, hüperkoaguleeruvus (määratletakse allpool), vasaku või parema vatsakese aneurüsm, vereliistakute reaktsiooni puudumine aspiriinile või klopidoogreelile ja östrogeeni asendusravi saavad naised
3. Lubatud oli kaasnev südamekirurgia, k.a pärgarterišunt, mitraal- või trikuspidaalklapi parandus, üleneva aordi asendamine ja labürint-protseuur
4. Täiskasvanud patsiendid (vähemalt 18-aastased)

Patsientide väljajätiskriteeriumid

Patsientide väljajätmise võtmekriteeriumid olid järgmised.

1. Parempoolse klapi asendamine
2. Kahe klapi (aordi- ja mitraalklapi) asendamine
3. Patsiendid, kellel oli implanteerimise ajal aktiivne endokardiit
4. Eelnevalt kinnitust leidnud või kahtlustatava trombemboolia sündmusega patsiendid või patsiendid, kellel on tromboflebiit või see on kõrvaldatud viimase aasta jooksul enne värbamist
5. Patsiendid, kes on hädaolukorras

AVR-patsientide hüperkoaguleeruvus määratleti enne operatsiooni ja enne varfariinravi alustamist läbiviidud järgmiste vereuuringute põhjal: aktiveerunud proteiin C resistentsus (V faktori geenil Leideni mutatsioon), protorombiini mutatsioon, antitrombiini III aktiivsus, proteiini C aktiivsus, proteiini S aktiivsus, VIII faktori aktiivsus ja väikese tihedusega kolesterool lipoproteiini olemasolu. AVR-patsientide resistentsus aspiriinile või klopidoogreelile määrati kliiniliste laboratooriumiuuringute tulemustest: uriini 11-dehüdro-tromboksan B2 (hiljem vahetati vere tromboksani A2 vastu) aspiriini korral ja P2Y12 pärssimine klopidoogreeli korral.

Katse- ja kontrollrühma randomiseerimine

Kõik patsiendid said tavapäraselt varfariinravi INR-i sihtväärtusega 2,0–3,0 ja aspiriini 81 mg esimesel 3 operatsioonijärgsel kuul. 90 operatsioonijärgsel päeval teostati randomiseerimine standardse Mersenne Twisteri algoritmi abil, kasutades võrgus asuvat randomiseerimismoodulit.

Katserühm: 3 operatsioonijärgsel kuul kasutati varfariinravi INR-i sihtväärtusega 2,0–3,0 koos aspiriiniga 81 mg päevas. 3 kuu möödumisel vähendati varfariini doosi INR-i sihtväärtuse 1,5–2,0 tagamiseks koos aspiriiniga 81 mg päevas.

Kontrollrühm: operatsioonijärgselt kasutati kogu uuringu vältel varfariinravi INR-i sihtväärtusega 2,0–3,0 koos aspiriiniga 81 mg päevas.

Kõik katserühma patsiendid, kellel esines trombemboolia, allutati tavapärasele antikoagulatsioonravile (INR 2,0–3,0 koos aspiriiniga 81 mg päevas), kuigi sellised patsiendid jäid katserühma ravikavatsusega.

Primaarsed tulemusnäitajad

Primaarsed tulemusnäitajad hõlmavad suuremaid verejookse, väiksemaid verejookse, transitoorseid ajuisheemiat (TIA), ajuisheemiat, perifeerset trombembooliat, klapitromboosi, nende sündmuste üheaegset esinemist, kordusoperatsiooni, eksplanteerimist ning suremist üldistel ja klapiga seotud põhjustel.

Sekundaarsed tulemusnäitajad

Sekundaarsed tulemusnäitajad hõlmasid endokardiiti, hemolüüsi, hemolüütilist aneemiat, paravalvulaarset leket, struktuurilist ja mittestruktuurilist düsfunktsiooni, operatsioonijärgset New Yorgi Südameeliidu funktsionaalset klassi ja ehokardiograafilist hemodünaamikat (suurim gradient, keskmine gradient, avause efektiivne ala ja klapi regurgitatsioon).

Järelkontrolli ajagraafik

Patsientidele tehti uuringukohtades koduvisiite 3 kuu, 6 kuu ja 1 aasta möödumisel operatsioonist ning seejärel igal aastal 2–5 aasta möödumisel ning 8. operatsioonijärgsel aastal, et saada vajalikud FDA poolt nõutavad 800 järelkontrolli patsiendiaastat. Nende visiitide käigus tehti protokollisi nõutavaid ja kliiniliselt näidustatud elektrokardiograafilisi või ehokardiograafilisi uuringuid. Kõigil varfariinravil olevatel patsientidel tehti igal nädalal kodus INR-i järelkontrolli püsitelefonil või võrgus oleva andmebaasi kaudu. Järelkontrolli periood kestis kuni 1. septembrini 2014 ja selle läbis 98% patsientidest.

INR-i haldamine

Randomiseerimisel said kõik patsiendid koduse INR-jälgimisseadme. INR-i kontroll tagati iganädalase koduse testimisega koos varfariinidoosi kohandamisega meditsiinasutuste poolt, et minimeerida INR-i muutused ja maksimeerida aeg, kus INR on ettenähtud vahemikus. Koduse jälgimise vastavus määrati igakuiste kontrollimiste sagedusega.

Statistiline analüüs

Numbriliste mõõtmiste korral esitati kirjeldav statistika, k.a keskmine ja standardhälve. Varasteks kõrvaltoimeteks loeti need, mis ilmsid enne randomiseerimist, ja need arvutati protsentidena. Hiliste (pärast randomiseerimist) lineariseeritud kõrvaltoimete sagedused arvutati protsentides patsiendiaasta (pt-yr) kohta lähtuvalt ohutuspopulatsioonist, k.a kõik patsiendid, kes said vähemalt 1 annuse uuringuravimit. Kaplan-Meieri elueatabeli kõverad arvutati aja jaoks, mil saadi sündmuse andmed, alates randomiseerimisest kuni esimese sündmuseni. Analüüs viidi läbi Statistical Analysis Systems'i statistilise tarkvara, versioon 9.2 (SAS Institute, Cary, NC), abil.

TULEMUSED

Alates 2006. a juunist kuni 2009. a oktoobrini värvati kõrge riskiga PROACT-uuringu AVR-i rühma 425 patsienti. Neist 425 patsiendist randomiseeriti pärast 3 operatsioonijärgse kuu möödumist 185 patsienti katserühma ja 190 randomiseeriti kontrollrühma. 1. septembriks 2014 saadi järelkontrolli perioodiks keskmistatult 3,82 aastat (878,6 patsiendiaastat kontrollrühmale ja 766,2 patsiendiaastat katserühmale). Ülejäänud 50 patsienti eemaldati uuringust enne randomiseerimist järgmistel põhjustel: surm ($n = 8$), protokollijärgne väljajätmine kõrvaltoime tõttu ($n = 10$), erinev operatsioon või operatsiooni ei tehtud ($n = 14$), väljajätmine patsiendi või arsti soovi kohaselt ($n = 11$), väljajätmine protokoll kriteeriumite kohaselt ($n = 3$), eksplanteerumine ($n = 1$) ja kaotamine järelkontrolli jaoks ($n = 3$). Kontrollrühma keskmine vanus oli $55,8 \pm$

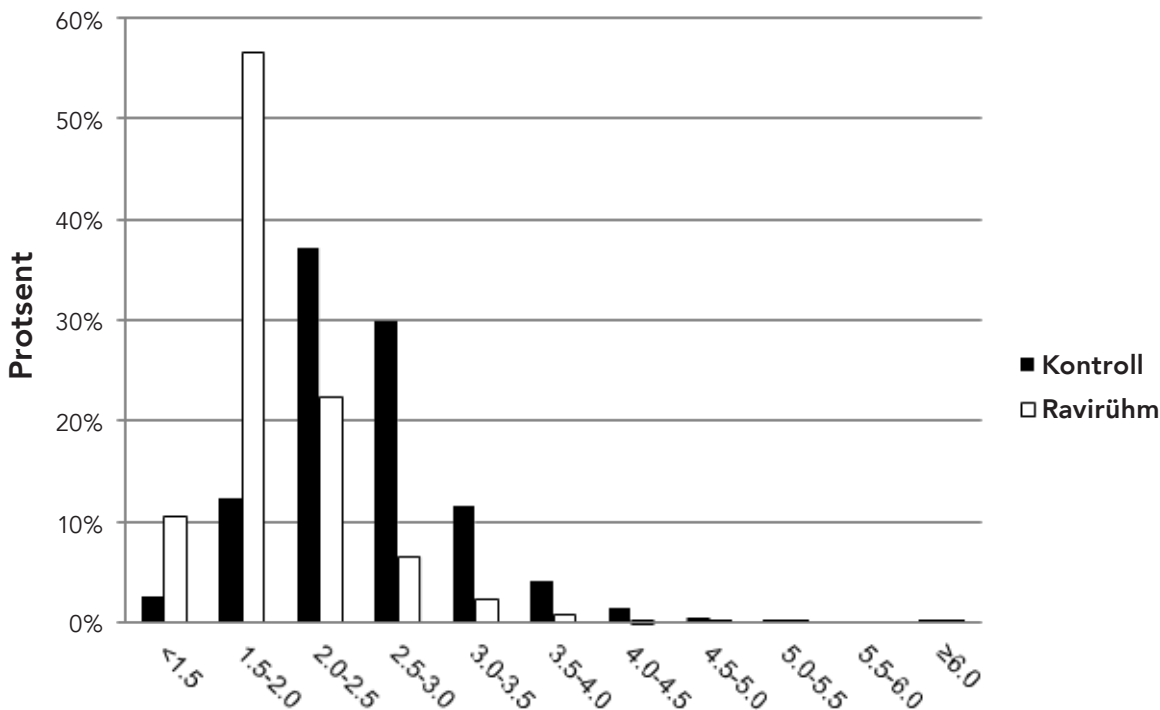
12,0 aastat (vahemikus 22–85) ja katserühma vanus $54,1 \pm 13,0$ aastat (vahemikus 20–83) ($p = 0,187$). Kontroll- ja katserühmas oli mehi vastavalt 81% ja 80% ($p = 0,898$).

Võrdlus 2 rühma vahel klapi loomulike patoloogiate, klapi lesioonide, operatsioonieelse New Yorgi Südameliidu funktsionaalse klassifikatsiooni, kliiniliste riskitegurite ja abnormsete laboratooriumiuuringute tulemuste suhtes on toodud tabelis 10. Statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

Patsiendid loeti minimaalselt vastavaks, kui nende kontrollimise sagedus oli vähemalt kaks korda kuus, ligikaudu kaks korda rohkem, kui tavalise INR-i jälgimise korral kliinilises ambulatooriumis. Patsiendid loeti täielikult vastavaks, kui nende kontrollimise sagedus oli 2–3 korda kuus. Ideaalseks koduseks jälgimiseks peaks kontrollimiste keskmine intervall olema 7 päeva. Käesolevas uuringus oli mõlema rühma korral kontrollimiste keskmiseks intervalliks 9 päeva. Enam kui 80% patsientidest olid minimaalselt vastavad koduse jälgimise protseduuridele, > 20% oli ideaalselt vastavad ja 96% kõigist patsientidest püüdsid vähemalt üks kord kodust kontrollimist läbi viia. Lõpuks, 4% patsientidest keeldusid kodusest INR-i jälgimisest täielikult ja neid jälgiti kohalike arstide poolt kliinilistel visiitidel. Keskmine INR katserühma patsientidel oli $1,89 \pm 0,49$ (mediaan 1,80; sihtväärtus 1,5–2,0) ja kontrollrühma patsientidel $2,50 \pm 0,63$ (mediaan 2,40; sihtväärtus 2,0–3,0).

Joonisel 17 on näidatud INR-i mõõtmiste jaotus rühmade järgi, näidates katserühma madalamaid INR-i tasemeid. Sihtväärtuste vahemikku jääv INR-i mõõtmiste protsent katserühmas oli 64,1% ja kontrollrühmas

Joonis 17. INR-i jaotused



70,4%. Hoolimata kitsamast sihtväärtuste vahemikust oli katserühma sihtväärtuste vahemikku jääv protsent ligikaudu võrdne kontrollrühma omaga. INR-i keskmine ja mediaanväärtus jäid mõlema rühma korral sihtväärtuste vahemikku. Lugemeid väärtusega > 3,0 või < 1,5 oli kontrollrühmas 17,3% ja katserühmas vastavalt 13,5%.

Primaarsete tulemusnäitajaga sündmuste tulemused on esitatud tabelis 11. Hiliste sündmuste lineariseeritud sagedused näitasid, et katserühmas esines nii suuremaid kui ka väiksemaid verejookse väiksema sagedusega.

Trombootiliste sündmuste sagedus mõlemas rühmas näis olevat ühesugune. Verejooksude sageduse erinevus mõlemas rühmas oli märgatavalt katserühma kasuks. Samuti oli mõlemas rühmas ühesugune surmade sagedus; tabelis 11 mittenäidatud muude klapiga seotud sekundaarsete sündmuste sagedus oli kõigil juhtudel < 1% patsiendiaastas ja ühesugune mõlemas rühmas.

Enne randomiseerimist suri 4 patsienti esimese 30 päeva jooksul ja veel 4 patsienti vahemikus 30–90 päeva. 4 varajast surma olid põhjustatud kardiogeensest šokist, hulgiorganpuudulikkusest, biventrakulaarsest südamepuudulikkusest ja ateroemboolsest neeruhaigusest tulenenud neerupuudulikkusest; kõik juhtumid leidsid aset 2 päeva jooksul pärast operatsiooni. 4 surma põhjuseks 30. kuni 90. operatsioonijärgsel päeval oli teadmata põhjus, prosteetiline endokardiit, tserebraalne hemorraagia ja arütmia.

Pärast randomiseerimist oli äkksurmade esinemus mõlemas rühmas ühesugune (3 mõlemas rühmas). Kontrollrühmas oli 3 kardiaalset surma, katserühmas mitte ühtegi. Klapiga seotud surmad hõlmasid 2 tserebraalset verejooksu ja 1 gastrointestinaalset verejooksu kontrollrühmas ning 1 ajuisheemiat ja 1 tserebraalset verejooksu katserühmas. Ülejäänud hilised surmad määrati sõltumatute otsustajate poolt klapiga mitteseotuks ja neid oli mõlemas rühmas 7.

Kordusoperatsioonide kvalitatiivne hindamine ja eksplantaadid näitasid, et kordusoperatsioonide tüübid ja põhjused ning eksplantaadid olid mõlemas rühmas sarnased. Enne randomiseerimist oli kõige levinumaks kirurgiliseks operatsiooniks perioperatiivse verejooksu kordusuuring, mis leidis aset 22 korda (425 patsiendist 5,2% või umbes pool kõigist perioperatiivsetest verejooksudest). Teiseks levinuimaks protseduuriks 14 päeva jooksul oli uue südamestimulaatori paigaldamine ja seda tehti 19 patsiendile (425 patsiendist 4,5%). Muud varajased protseduurid olid seotud gastrointestinaalse verejooksu, prosteetilise endokardiidi, rinnaku närviühenduste ja varjatud rasedusega; iga juhtumit oli üks. Pärast randomiseerimist olid klapiga seotud kordusoperatsioonid seotud prosteetilise endokardiidi, paravalvulaarse lekke, tromboosi, perifeerse trombektoomia, verejooksu ja südame transplantatsiooniga. Üldiselt oli randomiseerimisjärgsete kordusoperatsioonide sagedus kontrollrühmas 0,46%

patsiendiaastas ja katserühmas 0,91% patsiendiaastas ning eksplanteerimiste sagedus kontrollrühmas 0,34% ja katserühmas 0,91%. Kordusoperatsioonide ja eksplanteerimiste tüübid ja arvud olid mõlemas rühmas sarnased.

TIA defineeriti neuroloogilise defitsiidina, mille kestuseks oli 3 või vähem päeva. Kontrollrühmas esines seitse (7) TIA-d keskmise kestusega 1,6 päeva ja katserühmas 11 TIA-d keskmise kestusega 1 päev. Nendeks oli lühikese kestusega pimedaks jäämine, tundetud, nõrkus või kihelus patsientidel, kellel kompuutertomograafilised või magnetresonantstomograafilised skaneerimised ei näidanud vereringe häireid ega uut tserebraalinfarkti. Kontrollrühmas oli seitse (7) ajuisheemiat ja katserühmas 6. Neist 3 nii kontroll- kui ka katserühmas leevenesid 3 päeva jooksul, kuid kompuutertomograafia ja magnetresonantstomograafia tulemused olid positiivsed. Neli (4) kontrollrühma patsienti ja 2 katserühma patsienti kannatasid pideva neuroloogilise defitsiidi all ning 1 kontrollrühma patsient suri insulti teisel operatsioonijärgsel päeval. Neuroloogiliste trombembooliate esinemissagedus oli mõlemas rühmas ühesugune, nagu on näidatud tabelis 11.

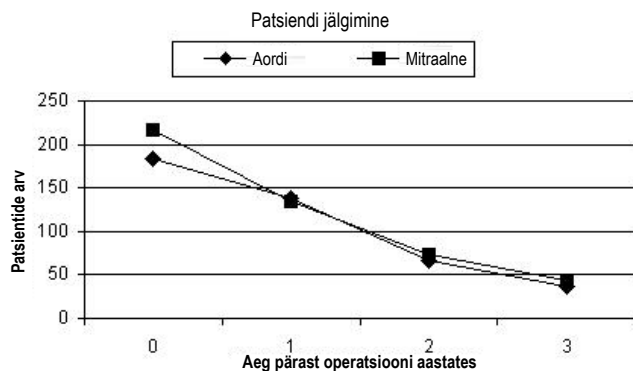
Klapitromboos oli kvalitatiivselt erinev trombembooliast, mis kõik avaldusid 4 klapitromboosi juhuna patsientidel, kes lõpetasid varfariini võtmise meditsiinilist nõuannet eirates. Neid juhte raviti klapi eksplanteerimisega (1 kontroll- ja 1 katserühmas), 1 trombektoomiaga ja toimus 1 spontaanne paranemine varfariini taasmanustamisel. Kõik 4 patsienti paranesid.

Primaarsete tulemusnäitajatega sündmusteks kontroll- ja katserühmas kokku oli 46 suuremat verejooksu, 44 väiksemat verejooksu, 13 ajuisheemiat ja 18 TIA-d. Suuremad verejooksud klassifitseeriti hiljem 5 tserebraalseks verejooksuks, 27 gastrointestinaalseks verejooksuks, 3 hematoomiks, 2 ninaverejooksuks ja 9 muuks verejooksu sündmuseks. Tserebraalsed verejooksud põhjustasid 3 surma ja 2 püsivat kahjustust. Ajuisheemiad põhjustasid 1 surma ja 6 püsivat kahjustust; 6 patsienti paranesid täielikult vähem kui 3 päeva jooksul. Tabelis 11 on stratifitseeritud verejooksuga seotud ja tserebraalsed sündmused kontroll- ja katserühmas.

Uuringuhüpoteeside kontrollimiseks viidi läbi samaväärsuse analüüsid ja need on näidatud tabelis 12. Neist analüüsides järeldub, et katserühm on samaväärne kontrollrühmaga (kasutades samaväärsuse erinevuse ülempiiri 1,5%). Protokoll järgi vajatakse ka võrdlusi eesmärgi tulemuslikkuse kriteeriumitega (OPC – Objective Performance Criteria) ja need on näidatud tabelis 13. Uuring loeti edukaks, kui OPC sündmuste sagedused on alla kahe korra väiksemad vastavast OPC-st, mida võib näha tabelist.

Graafik 1. Patsiendi jälgimine aja jooksul

Implanteeritud aordiklapi patsiendid N = 184
 Kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat
 Implanteeritud mitraalklapi patsiendid N = 229
 Kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat



Jälgitud patsiendid, Nf	Väljakirjutamine	1 aasta pärast operatsiooni	2 aastat pärast operatsiooni	3 aastat pärast operatsiooni
	Aordi	184	138	66
Mitraalne	216	134	74	44

Tabel 3. Aordiklapi asendamisel täheldatud kõrvaltoimete sagedused¹

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 184, kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat

Tüsistus	Varased sündmused		Hilised sündmused ²		Sõltumatus sündmusest ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	% patsiendiaasta kohta	1 aasta pärast operatsiooni (n = 138)	3 aastat pärast operatsiooni (n = 37)
Suremus (kõik)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Suremus (klapist sõltuv)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endokardiit	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Eksplanteerimine	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemolüüs⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorraagia ⁶ (kõik)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorraagia (oluline)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Perivalvulaarne leke (kõik)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Perivalvulaarne leke (oluline)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Klapi mittestrukturaalne düsfunktsioon	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Kordusoperatsioon (klapist sõltuv)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Klapi struktureaalne düsfunktsioon	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Trombembolia	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Tromboos	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Märkused.

- Andmed ei sisalda tulemusi kahekerdse klapiasenduse kohta.
- Hilised sündmused arvatati lineariseeritud määradena, mis põhinevad patsiendiaastate summaarsel väärtusel.
- Sõltumatus sündmusest arvatati Kaplani-Meieri meetodi alusel. SE = standardviga.
- n = patsientide arv igas kategoorias; N = uuritavate patsientide summaarne arv.
- Kesklaboris läbiviidud vereuringud tegid kindlaks, et klapp tekitab madalal tasemel täielikult kompenseeritud hemolüüsi, millele on tüüpiline SLDH suurenemine keskmisega nominaalvahemikus, haptoglobiini vähenemine allapoole normaaltaset 69% aordiklapi asendamise (AVR) ja 65% mitraalklapi asendamise (MVR) patsientidest 1 aasta jooksul ning kõik muud analüüdid normaalvahemikus.
- Teatati kasutatud antikoagulantid. Rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu sihtväärtus oli 2,5 kuni 3,5 (AVR) ja 3,0 kuni 4,5 (MVR).

Tabel 4. Mitraalklapi asendamisel täheldatud kõrvaltoimete sagedused¹

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 229, kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat

Tüsistus	Varased sündmused		Hilised sündmused ²		Sõltumatus sündmusest ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	% patsiendiaasta kohta	1 aasta pärast operatsiooni (n = 134)	3 aastat pärast operatsiooni (n = 44)
Suremus (kõik)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Suremus (klapist sõltuv)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endokardiit	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Eksplanteerimine	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemolüüs⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorraagia ⁶ (kõik)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorraagia (oluline)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Perivalvulaarne leke (kõik)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Perivalvulaarne leke (oluline)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Klapi mittestrukturaalne düsfunktsioon	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Kordusoperatsioon (klapist sõltuv)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Klapi struktureaalne düsfunktsioon	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Trombembolia	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Tromboos	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Märkused.

1. Andmed ei sisalda tulemusi kahekordse klapiasenduse kohta.
2. Hilised sündmused arvutati lineariseeritud määradena, mis põhinevad patsiendiaastate summaarsel väärtusel.
3. Sõltumatus sündmusest arvutati Kaplani-Meieri meetodi alusel. SE = standardviga.
4. n = patsientide arv igas kategoorias; N = uuritavate patsientide summaarne arv.
5. Kesklaboris läbiviidud vereuringud tegid kindlaks, et klapp tekitab madalal tasemel täielikult kompenseeritud hemolüüsi, millele on tüüpiline SLDH suuremine keskmisega normaalvahemikus, haptoglobiini vähenemine allapoole normaalaset 69% AVR-i ja 65% MVR-i patsientidest 1 aasta jooksul ning kõik muud analüüdid normaalvahemikus.
6. Teatati kasutatud antikoagulandid. Rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu sihtväärtus oli 2,5 kuni 3,5 (AVR) ja 3,0 kuni 4,5 (MVR).

Tabel 5. Patsientide operatsioonieelne demograafia**Aordiklapi patsientide operatsioonieelne demograafia**

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 184, kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat

Patsiendi karakteristik	N	% (n/N) ¹
Vanus implanteerimisel aastates	60,2 ± 8,4	
Sugu		
• Mees	121	65,8%
• Naine	63	34,2%
NYHA klassifikatsioon		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Tundmatu	0	0,0%
Klapi lesioon		
• Stenoos	86	46,7%
• Puudulikkus	39	21,2%
• Segatud	59	32,1%
• Muud	0	0%

Märkused. 1. n = patsientide arv igas kategoorias; N = uuritavate patsientide summaarne arv.

Mitraalklapi patsientide operatsioonieelne demograafia

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 229, kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat

Patsiendi karakteristik	N	% (n/N) ¹
Vanus implanteerimisel aastates	59,2 ± 10,6	
Sugu		
• Mees	86	37,6%
• Naine	143	62,4%
NYHA klassifikatsioon		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Tundmatu	4	1,7%
Klapi lesioon		
• Stenoos	29	12,7%
• Puudulikkus	111	48,5%
• Segatud	87	38,0%
• Muud	2	0,9%

Märkused. 1. n = patsientide arv igas kategoorias; N = uuritavate patsientide summaarne arv.

Tabel 6. Opereeritavate patsientide demograafia¹

Opereeritavate aordiklapi patsientide demograafia

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 184,
kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat

Muutuja	Kategooria ¹	n	% (n/N) ²	
Etioloogia ³	Lupjumine	92	50,0%	
	Degeneratiivne	51	27,7%	
	Reumaatiline	24	13,0%	
	Kongenitaalne	18	9,8%	
	Endokardiit	8	4,4%	
	Klapiproteesi düsfunktsioon	0	0,0%	
	Muud	6	3,3%	
	Kaasnevad protseduurid ³	Puudub vad	141	76,7%
Pärgarterišunt		21	11,4%	
Müotoomia		10	5,4%	
Mitraalklapi parandamine		5	2,7%	
Aordiklapi parandamine või asendamine		4	2,2%	
Trikuspidaalklapi parandamine		1	0,5%	
Lihassild		1	0,5%	
Trikuspidaalklapi asendamine		0	0,0%	
Annuloplastikarõnga eksplanteerimine		0	0,0%	
Labürindiprotseduur		0	0,0%	
Kojakõrvakese sulgemine		0	0,0%	
Vatsakese aneurüsmi parandamine		0	0,0%	
Muud		0	0,0%	
Eelnevad seisundid ³		Süsteemne hüpertensioon	90	48,9%
	Hüperlipideemia	83	45,1%	
	Stenokardia	42	22,8%	
	Koronaararterite haigus	42	22,8%	
	Diabeet	33	17,9%	
	Kodade arütmiaid	25	13,6%	
	Vasaku vatsakese düsfunktsioon	23	12,5%	
	Kongestiivne südamepuudulikkus	22	12,0%	
	Müokardiinfarkt	12	6,5%	
	Tserebrovaskulaarne sündmus	10	5,4%	
	Karotiidarteri haigus	7	3,8%	
	Endokardiit	4	2,2%	
	Kardiomiopaatia	3	1,6%	
	Südamestimulaatori implantaat	2	1,1%	
	Pärgarterišunt	1	0,5%	
	Eelnev aordiklapi asendamine	1	0,5%	
	Eelnev mitraalklapi asendamine	0	0,0%	
	Muud	27	14,8%	
	Klapi suurus	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%	

Märkused.

- Järjestatud esinemissageduse järgi, v.a klapi suurus.
- n = patsientide arv igas kategoorias; N = uuritavate patsientide summaarne arv.
- Võib olla rohkem kui üks patsiendi kohta.

Opereeritavate mitraalklapi patsientide demograafia

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 229,
kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat

Muutuja	Kategooria ¹	N	% (n/N) ²
Etioloogia ³	Reumaatiline	86	37,6%
	Degeneratiivne	62	27,1%
	Lupjumine	36	15,7%
	Endokardiit	16	7,0%
	Klapiproteesi düsfunktsioon	6	2,6%
	Kongenitaalne	4	1,8%
	Muud	38	16,6%
	Kaasnevad protseduurid ³	Puudub vad	130
Pärgarterišunt		44	19,2%
Trikuspidaalklapi parandamine		22	9,6%
Kojakõrvakese sulgemine		12	5,2%
Mitraalklapi parandamine		12	5,2%
Labürindiprotseduur		12	5,2%
Vaheseina defekti sulgemine		8	3,5%
Vatsakese aneurüsmi parandamine		3	1,3%
Muskularisatsioon		2	0,9%
Trikuspidaalklapi asendamine		1	0,4%
Annuloplastikarõnga eksplanteerimine		1	0,4%
Eelnevad seisundid ³	Kodade arütmiaid	137	59,3%
	Pulmonaarne hüpertensioon	108	46,8%
	Süsteemne hüpertensioon	88	38,1%
	Hüperlipideemia	88	38,1%
	Kongestiivne südamepuudulikkus	80	34,6%
	Muud	77	33,3%
	Koronaararterite haigus	67	29,0%
	Sigaretisuitsetaja	64	27,7%
	Vasaku vatsakese düsfunktsioon	47	20,4%
	Tserebrovaskulaarne sündmus	43	18,6%
	Diabeet	40	17,3%
	Stenokardia	38	16,4%
	Müokardiinfarkt	30	13,0%
	Hüpertüreoidism	27	11,7%
	Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus	25	10,8%
	Endokardiit	18	7,8%
	Seedetrakti haavand	18	7,8%
	Krooniline neerupuudulikkus	13	5,6%
	Karotiidarteri haigus	12	5,2%
	Pärgarterišunt	10	4,4%
Vähk	10	4,4%	
Eelnev mitraalklapi asendamine	9	3,9%	
Kardiomiopaatia	8	3,5%	
Südamestimulaatori implantaat	6	2,6%	
Klapi suurus	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Tabel 7. Implanteerimiste arv ja aastad klapi suuruse järgi

Implanteeritud aordiklapiga patsientide arv ja patsiendiaastate arv klapi suuruse järgi.

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 184,
kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat

	Arvud klapi suuruse järgi					Kokku
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Implanteeritud patsientide arv	17	35	70	38	24	184
Patsiendiaastate arv	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Implanteeritud mitraalklapiga patsientide arv ja patsiendiaastate arv klapi suuruse järgi.

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 229,
kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat

	Arvud klapi suuruse järgi			Kokku
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Implanteeritud patsientide arv	33	131	65	229
Patsiendiaastate arv	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabel 8. Klapi efektiivsuse tulemused

Aordiklapi efektiivsuse tulemused, New Yorki Südamekliidu (NYHA) funktsionaalne klassifikatsioon¹

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 184,
kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat

NYHA klass	Operatsioonieelne hindamine (Nd = 184)		Operatsioonijärgsed hindamised					
			1 aasta (10–14 kuud) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 aastat (22–26 kuud) (Nf = 66, Nd = 66)		3 aastat (34–38 kuud) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Määramata ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Puudub ⁵	0	Pole kasutatav	9	Pole kasutatav	0	Pole kasutatav	1	Pole kasutatav

Märkused.

1. Andmed ei sisalda tulemusi kahekordse klapiasenduse kohta.
2. Nf = jälgitud patsientide arv (graafiku 1 põhjal); Nd = patsientide arv, kelle kohta NYHA andmeid koguti (puuduvaid kaasa arvamata).
3. n = patsientide arv igas kategoorias.
4. „Määramata“ tähendab seda, et andmeid koguti, kuid nende klassi ei olnud uuringu ajal võimalik määrata.
5. „Puudub“ tähendab erinevust jälgitud patsientide arvu Nf ja patsientide arvu vahel, kelle kohta koguti NYHA andmeid (Nd).

Mitraalklapi efektiivsuse tulemused, New Yorki Südamekliidu (NYHA) funktsionaalne klassifikatsioon¹

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 229,
kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat

NYHA klass	Operatsioonieelne hindamine (Nd = 229)		Operatsioonijärgsed hindamised					
			1 aasta (10–14 kuud) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 aastat (22–26 kuud) (Nf = 74, Nd = 69)		3 aastat (34–38 kuud) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Määramata ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Puudub ⁵	0	Pole kasutatav	7	Pole kasutatav	5	Pole kasutatav	2	Pole kasutatav

Märkused.

1. Andmed ei sisalda tulemusi kahekordse klapiasenduse kohta.
2. Nf = jälgitud patsientide arv (graafiku 1 põhjal); Nd = patsientide arv, kelle kohta NYHA andmeid koguti (puuduvaid kaasa arvamata).
3. n = patsientide arv igas kategoorias.
4. „Määramata“ tähendab seda, et andmeid koguti, kuid nende klassi ei olnud uuringu ajal võimalik määrata.
5. „Puudub“ tähendab erinevust jälgitud patsientide arvu Nf ja patsientide arvu vahel, kelle kohta koguti NYHA andmeid (Nd).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused, hemodünaamilised tulemused

Efektiivsuse tulemused, aordiklapi hemodünaamilised tulemused¹

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 184,
kumulatiivne jälgimine = 411,8 patsiendiaastat

Hemodünaamika parameeter	Tulemused klapi suuruse järgi									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Varajane operatsioonijärgne periood (< 30 päeva), N_d² = 184										
Keskmine gradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Keskmine ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Keskmine ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitatsioon 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%
• Pole saadaval	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 aasta pärast operatsiooni, N_d = 138										
Keskmine gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Keskmine ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Keskmine ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitatsioon	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%
• Pole saadaval	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 aasta pärast operatsiooni, N_d = 103 (kokku 2 a (66) ja 3 a (37) jälgimine)										
Keskmine gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Keskmine ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Keskmine ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitatsioon	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%
• Pole saadaval	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Märkused.

- Hemodünaamilised hinnangud tehti transtorakaalset ehokardiograafiat (TTE) kasutades, mõnedel juhtudel ka transösofageaalset ehokardiograafiat (TEE) kasutades. Andmed ei sisalda tulemusi kahekordse klapiasenduse kohta.
- N_d = jälgitud patsientide arv (graafiku 1 põhjal).
- Keskmine gradient näitab rõhulangu mm Hg, mõõdetuna läbi klapi.
- N_d = patsientide arv, kelle kohta koguti hemodünaamilisi andmeid.
- EOA = avause efektiivne pindala, mõõdetuna cm²-tes.
- Regurgitatsioon kujutab südameklapi vere tagasivoolu normaalse lekke ja perivalvulaarse lekke tõttu; 0 = puudub, 1+ = kerge, 2+ = mõõdukas, 3+ = mõõdukas/äge, 4+ = äge.
- n = patsientide arv igas kategoorias.

Efektiivsuse tulemused, mitraalklapi hemodünaamilised tulemused¹

Kõik implanteeritud patsiendid, N = 229,
kumulatiivne jälgimine = 417,9 patsiendiaastat

Hemodünaamika parameeter	Tulemused klapi suuruse järgi					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Varajane operatsioonijärgne periood (< 30 päeva), N_d² = 216						
Keskmine gradient ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Keskmine ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
• Keskmine ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitatsioon 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%
• Pole saadaval	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 aasta pärast operatsiooni, N_d = 134						
Keskmine gradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Keskmine ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
• Keskmine ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitatsioon	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%
• Pole saadaval	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabel 10. Katse- ja kontrollrühma operatsioonieelsed karakteristikud kõrge riskiga AVR-i rühma korral

Klass/katse	Katse (n = 185)	Kontroll (n = 190)	P-väärtus
Klapi patoloogilised leiud (etioloogia)			
Reumaatiline	3 (2)	3 (2)	0,71
Lupjumine	121 (65)	130 (68)	0,61
Kongenitaalne	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokardiit	8 (4)	5 (3)	0,81
Degeneratiivne/müksomatoosne	31 (17)	32 (17)	0,89
Prosteetilise klapi düsfunktsioon	8 (4)	9 (5)	0,79
Klapi lesioon			0,24
Stenoos	95 (51)	97 (51)	
Regurgitatsioon	46 (25)	34 (18)	
Segatud	39 (21)	54 (28)	
NYHA klass			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Tundmatu	16 (9)	14 (7)	
Kliinilised riskitegurid			
Atriaalne fibrillatsioon	3 (2)	11 (6)	0,06
Väljutusfraktsioon < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Östrogeenravi	4 (2)	2 (1)	0,66
Vasaku koja läbimõõt > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neuroloogilised sündmused	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontaansed			
ehhokardiograafilised kontrastid	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikulaarne aneurüsm	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Ebanormaalsed laboratoorsed testid			
AT-III aktiivsus	28 (15)	24 (13)	0,58
VIII faktori aktiivsus	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
V faktori Leideni mutatsioon	5 (3)	3 (2)	0,71
Proteiini C aktiivsus	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombiini mutatsioon	4 (2)	3 (2)	0,96
Proteiini S aktiivsus	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12 pärssimine	42 (23)	52 (27)	0,35
Uriini tromboksaan	84 (45)	69 (36)	0,09

Andmed on esitatud kujul n (%). Esinemissagedus haiguse etioloogia järgi ning katse- ja kontrollrühma võrdlus olulisuse hii-ruut-testi kasutades (k.a Yates'i korrektsioon proovide väikese arvu korral). AVR – aordklapi asendamine, NYHA – New Yorgi Südameleit, AT-III – antitrombiin III. Kõik p-väärtused on saadud proportsioonide kontrollimisest, v.a klapi lesioon ja NYHA klasside jaotused, kus on kasutatud jaotuste hii-ruut-testi.

Tabel 11. Randomiseerimisjärgsed lineariseeritud hiliste kõrvaltoimete sagedused kõrge riskiga AVR-i rühma korral

Sündmus	Kontroll (878,6 patsiendiaastat) (INR 2,0–3,0)		Katse (766,2 patsiendiaastat) (INR 1,5–2,0)	
	N	Sagedus (% patsiendiaasta kohta)	N	Sagedus (% patsiendiaasta kohta)
Suur verejooks	34	3,87	12	1,57
Tserebraalne verejooks	4	0,46	1	0,13
Väike verejooks	35	3,98	9	1,17
Kõik verejooksud	69	7,85	21	2,74
Isheemiline insult	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neuroloogilise sündmuse TE	14	1,59	17	2,22
Perifeerne TE	1	0,11	4	0,52
TE-d kokku	15	1,70	21	2,74
Klapitromboos	2	0,23	2	0,26
Suur verejooks, TE ja klapitromboos	51	5,80	35	4,57
Ühendatud primaarne tulemusnäitaja	86	9,79	44	5,74
Äkksurm	3	0,34	3	0,39
Klapiga seotud surm	3	0,34	2	0,26
Suremus kokku	16	1,82	12	1,57

TE = trombemboolia; ühendatud primaarne tulemusnäitaja = kõigi verejooksude summa, neuroloogilise sündmuse TE, perifeerne TE ja klapitromboos

Tabel 12. Samaväärsuse analüüsid

Tüsistused kategooriate põhjal	Sündmuste arv, kontrollrühm	Sagedus (% patsiendiaasta kohta)	Sündmuste arv, ravirühm	Sagedus (% patsiendiaasta kohta)	Erinevus (ravirühm – kontrollrühm)	Erinevuse 95% CI [1]	Samaväärsuse näitaja (1,5% MI) [2]
Patsiendiaastaid kokku	878,6		766,2				
Ühendatud primaarne tulemusnäitaja	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 -1,32	Samaväärne
Suur verejooks, TE ja klapitromboos	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Samaväärne

Ühendatud primaarne tulemusnäitaja = kõigi verejooksude summa, neuroloogilise sündmuse TE, perifeerne TE ja klapitromboos; TE = trombemboolia; CI = usaldusvahemik; MI = väljajäämise piiri [1] CI-väärtused arvutatakse Poissoni jaotust, testi kasutades. [2] Samaväärsus arvutatakse nullhüpoteesina suurusest ravimenetluse sagedus – kontroll \leq 1,5%. Kooskõlas 2010. a märtsi FDA juhistega on samaväärsus kindlaks tehtud, kui kahepoolse usaldusvahemiku ülemine piir on alla 1,5%.

Tabel 13. Ravirühma eesmärgi tulemuslikkuse kriteeriumite analüüsid














Tüsistused kategooriate põhjal	Sündmuste arv	Sagedus (% patsiendiaasta kohta)	95% CI ühepoolne ülemine piir	FDA OPC sagedus (2* OPC sagedus)	P-väärtus [1]
Patsiendiaastaid kokku	766,2				
Trombemboolia	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Klapitromboos	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Suur või väike verejooks	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Suur verejooks	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = usaldusvahemik

[1] CI-väärtused arvutatakse Poissoni jaotuse Poissoni regressiooni kasutades nihke abil, mis on võrdne logaritmiga summaarsest järelkontrolli ajast.

P-väärtused esitavad nullhüpoteesi kontrollimisi suurusest ravimenetluse sagedus \geq 2 x FDA OPC sagedus 1993. a väärtusi kasutades.

Tabel 14. Määratlused

	VOLITATUD ESINDAJA EUROOPA ÜHENDUSES		MITTE KASUTADA, KUI PAKEND ON KAHJUSTATUD
	TOOTJA		MITTE KASUTADA KORDUVALT
	LUGEGE KASUTUSJUHENDIT		KÕLBLIK KUNI
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	LUGEGE KASUTUSJUHENDIT		SEERIANUMBER
	KATALOOGINUMBER		TOOTMISKUUPÄEV
	AURUGA STERILISEERITUD		MITTE RESTERILISEERIDA
	MR-TINGIMUSLIK		

171	دریچه قلب مصنوعی ON-X [®]	دستورالعمل استفاده
173	دستورالعمل استفاده	
173	۱- شرح دستگاه	ON-X [®] دریچه میترال قلب با حلقه دوخت استاندارد
173	۲- دستورالعمل استفاده	ON-X [®] دریچه میترال قلب با حلقه دوخت Conform-X [®]
173	۳- موارد منع مصرف.....	ON-X [®] دریچه آئورت قلب با حلقه دوخت استاندارد و نگه‌دارنده توسعه‌یافته
174	۴- هشدارها و اقدامات احتیاطی	دریچه آئورت قلب ON-X [®] با حلقه دوخت Conform-X [®] و نگه‌دارنده توسعه‌یافته
174	۱-۴ هشدار.....	
174	۲-۴ اقدامات احتیاطی.....	ON-X [®] دریچه آئورت قلب با حلقه دوخت Anatomic و نگه‌دارنده توسعه‌یافته
174	۵- عوارض جانبی احتمالی	
174	۶- شخصی‌سازی درمان	
174	۱-۶ بیماران خاص.....	
175	۷- مشاوره بیمار	برای مشاهده نسخه بازبینی کنونی تمامی دستورالعمل‌های ON-X LTI، به نشانی زیر مراجعه کنید:
175	۸- روش عرضه	http://www.onxlti.com/ifu
175	۱-۸ مدل‌ها و اندازه‌های موجود.....	
175	۲-۸ بسته‌بندی	
176	۳-۸ نگهداری	
176	۴-۸ لوازم همراه.....	
177	۵-۸ تمیزکردن و استریل‌کردن لوازم جانبی.....	
177	۹- دستورالعمل استفاده.....	
177	۱-۹ آموزش پزشک.....	
177	۲-۹ استریلیزاسیون و استریلیزاسیون مجدد.....	
177	۳-۹ دستورالعمل جابه‌جایی و آماده‌سازی	
179	۴-۹ کاشت وسیله.....	
180	۵-۹ روش‌های بخیه‌زدن.....	
181	۶-۹ ارزیابی حرکت لَت و چرخش دریچه.....	
181	۷-۹ جهت دریچه.....	
181	۱۰- اطلاعات پس از عمل.....	
181	۱-۱۰ سازگاری با تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI).....	
182	۲-۱۰ باز گرداندن محصول.....	
182	۱۱- اطلاعات بیمار.....	
182	۱-۱۱ ثبت نام بیمار.....	
182	۲-۱۱ کارت پیشینه بیمار	
182	۳-۱۱ دفترچه اطلاعات بیمار	
182	۱۲- اطلاعیه سلب مسئولیت ضمانت	
183	پیوست ا	
183	۱- رویدادهای ناخوشایند	
183	۱-۱ رویدادهای ناخوشایند مشاهده‌شده	
183	۲- مطالعات بالینی	
183	۱-۲ کارآزمایی‌های پیش از عرضه	
183	۲-۲ بررسی پس از عرضه درباره ضدانعقاد پایینی	

فهرست شکل‌ها

173.....	شکل ۱: نمایه آئورت و میترال.....
175.....	شکل ۲: نگه‌دارنده‌های دریچه آئورت و میترال.....
176.....	شکل ۳: بهاندازه‌یاب و اندازه‌یاب مشابه.....
176.....	شکل ۳ب: اندازه‌یاب.....
177.....	شکل ۴: دسته ابزار.....
177.....	شکل ۵: چرخاننده.....
177.....	شکل ۶: زیانه لت.....
178.....	شکل ۱۷. درب بیرونی پیچی.....
178.....	شکل ۷ب. با کشیدن زیانه.....
178.....	شکل ۷پ. ... یا در فیلد استریل برگردانده شود.....
178.....	شکل ۱۸. درب بیرونی پیل آف.....
178.....	شکل ۸ب. با کشیدن زیانه.....
178.....	شکل ۷پ. ... یا در فیلد استریل برگردانده شود.....
179.....	شکل ۱. بازکردن ظرف داخلی.....
179.....	شکل ۱۰. جازدن دسته ابزار.....
180.....	شکل ۱۱. اندازه‌یاب‌های مشابه آئورت، دریچه آئورت را بررسی می‌کنند.....
180.....	شکل ۱۲. موقعیت دریچه فوق حلقوی.....
180.....	شکل ۱۳. سطح متقاطع حلقه دوخت.....
180.....	شکل ۱۴. برداشتن نگه‌دارنده دریچه.....
181.....	شکل ۱۵. چرخاننده دریچه را جابزیند.....
181.....	شکل ۱۶. محور اصلی دریچه میترال قرار گرفته به‌صورت غیرآناتومیک.....
185.....	شکل ۱۷. توزیع INR.....

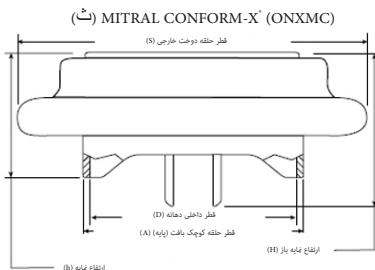
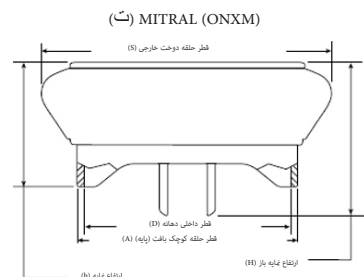
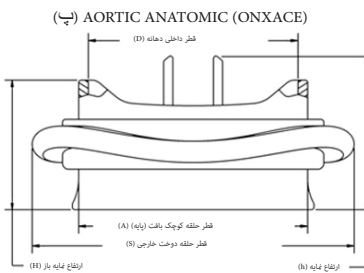
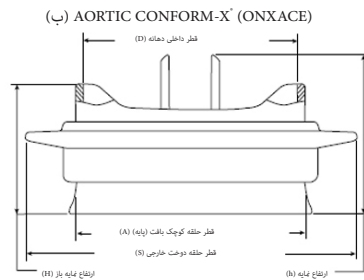
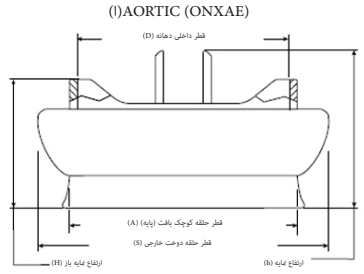
فهرست نمودارها

187.....	نمودار ۱: پی‌گیری بیمار در طول زمان.....
----------	--

فهرست جداول

175.....	جدول ۱: مشخصات دریچه On-X (میلی‌متر).....
176.....	جدول ۲: انتخاب‌های اندازه‌یاب.....
187.....	جدول ۳: نرخ رویدادهای ناخوشایند مشاهده شده تعویض آئورت.....
188.....	جدول ۴: نرخ‌های مربوط به رویدادهای ناخوشایند تعویض میترال.....
188.....	جدول ۵: آمار جمعیت بیمار قبل از عمل جراحی.....
189.....	جدول ۶: آمار عملیاتی جمعیت بیمار.....
190.....	جدول ۷: تعداد کاشت و سال براساس اندازه دریچه.....
190.....	جدول ۸: نتیجه کارآیی دریچه.....
191.....	جدول ۹: نتایج کارآیی، نتایج همودینامیک.....
192.....	جدول ۱۰: ویژگی‌های قبل از عمل گروه‌های آزمایش و کنترل برای گروه AVR پرخطر.....
192.....	جدول ۱۱: نرخ رویداد نامطلوب دیر هنگام خطی شده پس از تصادفی‌سازی برای گروه AVR پر-خطر.....
193.....	جدول ۱۲: تحلیل همسطحی.....
193.....	جدول ۱۳: تحلیل‌های معیار عملکرد هدف برای گروه درمان.....
194.....	جدول ۱۴: تعاریف.....

شکل ۱: نمایه آنورت و میترال
(برای ابعاد مربوطه جدول ۱ را ببینید)



احتیاط: طبق قانون فدرال (ایالات متحده آمریکا) فروش این وسیله فقط توسط پزشک یا به دستور پزشک مجاز است.

۱- شرح دستگاه

دریچه قلب مصنوعی On-X[®] (شکل ۱) نوعی دریچه قلب مکانیکی دو لتی است که شامل یک دهانه و دو لت است. ناحیه درون ریز دهانه دارای ورودی شیپور ماندنی است که برای کاهش آشفتگی جریان طراحی شده است. لبه برون ریز شامل محافظ لت است که برای محافظت از لت‌ها در وضعیت بسته طراحی شده است. لت‌ها دور زبان‌های واقع در محیط داخلی حلقه دهانه می‌چرخند. در وضعیت بسته، زاویه اسمی هر لت با صفحه دهانه ۴۰° است. در وضعیت باز، زاویه اسمی صفحه هر لت با صفحه دهانه ۹۰° است. قوس حرکت لت‌ها تا وضعیت بسته ۵۰° است.

دهانه از ماده گرافیتی پوشیده شده با کربن On-X[®] ساخته شده است که نوعی کربن خالص و غیرآلیاژی از کربن پیرولیتی است. لت‌ها از کربن On-X[®] ته‌نشین شده بر روی ماده گرافیتی ساخته شده است، که به منظور تأمین پرتوناسانی، با تنگستن ۱۰٪ وزنی اشباع می‌شود.

حلقه دوخت از جنس پلی تترا فلئوئورو اتیلن (PTFE) است که با استفاده از حلقه‌های نگه‌دارنده تیتانیومی و نخ بخیه ۵-۰ روی دهانه سوار می‌شود. این نوع اتصال حلقه دوخت به دهانه امکان گردش درجای حلقه دوخت را در هنگام پیوند فراهم می‌سازد. نشانه‌های مرجع جهت بر روی حلقه دوخت برای جهت دریچه درج شده است.

دریچه قلب مصنوعی On-X[®] در ۳ تنظیم حلقه دوخت آنورت و ۲ نوع میترال در دسترس است. تمام تنظیمات آنورت در اندازه‌های ۱۹، ۲۱، ۲۳، ۲۵ و ۲۷/۲۹ میلی‌متر در دسترس هستند. حلقه دوخت استاندارد میترال در اندازه‌های ۲۳، ۲۵، ۲۷/۲۹ و ۳۱/۳۳ در دسترس است، در حالی‌که حلقه دوخت میترال Conform-X[®] فقط در اندازه ۲۵/۳۳ موجود است.

دریچه آنورت، با اندازه ۱۹ میلی‌متر تا ۲۵ میلی‌متر، برای موقعیت حلقه دوخت فوق حلقوی طراحی شده است، در حالی‌که اندازه دریچه ۲۷/۲۹ میلی‌متر برای حلقه دوخت درون حلقوی طراحی شده است. تمام اندازه‌های دریچه میترال برای موقعیت حلقه دوخت فوق حلقوی طراحی شده‌اند.

۲- دستورالعمل استفاده

دریچه قلب مصنوعی On-X[®] برای جایگزینی دریچه‌های قلبی بومی یا مصنوعی بیمار، آسیب‌دیده یا نارسا در موقعیت‌های آنورت و میترال در نظر گرفته شده است.

۳- موارد منع مصرف

استفاده از دریچه قلب مصنوعی On-X[®] برای بیمارانی که قادر به تحمل داروی ضد انعقاد نیستند، ممنوع است.

۴- هشدارها و اقدامات احتیاطی

۱-۴ هشدار

فقط برای یک بار مصرف.

در موارد زیر از دریچه مصنوعی On-X استفاده نکنید:

• به زمین افتادن یا آسیب دیدن پروتز یا جابه جایی آن به روش نادرست؛

• سپری شدن تاریخ انقضا؛

• مخدوش بودن پلمب بسته؛

• ناهماهنگ بودن برجسب شماره سریال با شماره سریال مندرج بر روی برجسب ظرف.

از وارد کردن سوند، ابزار جراحی یا سیم تحریک فرا-وریدی در دریچه قلب مصنوعی آنورت بهره‌زید زیرا این کار ممکن است سبب نارسایی دریچه، آسیب دیدن لت، از جا درآمدن لت و/یا گیرکردن سوند، ابزار/سیم شود.

دریچه قلب مصنوعی On-X را مجدداً استریل نکنید.

۲-۴ اقدامات احتیاطی

برای پروتز فقط از ابزار On-X Life Technologies, Inc.

On-X Prosthetic Heart Valve (On-XLTI) استفاده کنید. برای انتخاب اندازه پروتز فقط باید از اندازه‌یاب دریچه On-X استفاده کنید؛ استفاده از دیگر ابزار اندازه‌یاب ممکن است منجر به انتخاب پروتز با اندازه نامناسب شود.

از لمس کردن سطوح کربنی دریچه با دست کش یا هرگونه ابزار فلزی یا زیر پرهیزید، زیرا سطح دریچه ممکن است دچار آسیبی شود که با چشم غیرمسلح دیده نشود. این ممکن است باعث بروز نقص ساختاری دریچه یا گریز لت یا ایجاد زمینه عفونت یا تشکیل لخته شود.

از آسیب دیدن پروتز در اثر نیروی شدید به دهانه دریچه یا لت‌ها خودداری کنید.

۵- عوارض جانبی احتمالی

از رویدادهای ناخوشایند احتمالی مربوط به استعمال دریچه‌های قلب مصنوعی (به ترتیب حروف الفبا) می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- آنژین
- آریتمی قلبی
- اندوکاردیت
- نارسایی قلبی
- خون کافت
- کم‌خونی همولیتیک
- خون‌ریزی
- آنفارکتوس میوکاردیال
- گیرکردن لت پروتز (برخورد)
- نقص غیرساختاری پروتز
- پانوس پروتز

- نشت اطراف پروتز
- پس‌زدن پروتز
- نقص عمل‌کرد ساختاری پروتز
- ترومبوز پروتز
- سکنه
- لخته‌گرفتگی

این عوارض ممکن است منجر به موارد زیر شود:

- عمل مجدد
- خارج کردن ایمپلنت
- ازکارافتادگی دائم
- مرگ

دریچه قلب مصنوعی مکانیکی به‌طورطبیعی در هنگام کار صدا ایجاد می‌کند. این صدا ممکن است برای برخی بیماران ناخوشایند باشد.

بیانیه خطر استفاده مجدد

طبق بخش 13.6h از پیوست I «دستورالعمل وسایل پزشکی اتحادیه اروپا»، 93/42/EEC، سازنده وسیله باید درباره خطرات مربوط به استفاده مجدد از وسیله یک‌بار مصرف اطلاع‌رسانی کند. از این رو، بیانیه زیر ارائه می‌شود:

دریچه قلب مصنوعی کاشته شده On-X فقط برای یک‌بار استفاده طراحی شده است. از استفاده مجدد از وسیله خودداری کنید. علاوه بر خطرات ذکرشده در بخش ۵، استفاده مجدد ممکن است باعث مشکلاتی در عمل‌کرد از جمله صدمه به دستگاه، عدم سازگاری دستگاه با محیط زیست و آلودگی دستگاه شود. استفاده مجدد ممکن است باعث عفونت، جراحی شدید یا مرگ بیمار شود.

۶- شخصی‌سازی درمان

ضدانعقاد - مصرف کافی داروی ضدانعقاد یا ضدانعقاد/ضدانسداد ضروری است. انتخاب رژیم مناسب داروی ضدانعقاد یا ضدانعقاد/ضدانسداد باید براساس وضعیت بیمار و وضعیت بالینی وی انجام شود.

برای بیمارانی که دریچه On-X در محل دریچه آنورت دارند باید به‌مدت طولانی داروی ضدانعقاد وارفارین warfarin تجویز شود تا به‌نسبت نرمالیزه شده بین‌المللی (INR) معادل ۲,۰ - ۳,۰ برای ۳ ماه اول بعد از جراحی برسند، و بعد از آن INR باید به ۱,۵ - ۲,۰ کاهش پیدا کند. بیماران با دریچه On-X در محل دریچه میترال یا در مواضع چندگانه بایستی پس از جراحی جایگزینی دریچه، به‌طورمداوم در INR معادل ۲,۵ - ۳,۵ نگهداری شوند. مصرف روزانه آسپرین به‌مقدار ۷۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم نیز برای بیماران دارای دریچه On-X در هر موقعیت دریچه، پیشنهاد می‌شود، مگر این‌که منعی برای مصرف آسپرین وجود داشته باشد.

مطالعات نشان می‌دهد که کنترل گایدار INR نتایج بالینی بهتری در پی دارد و بیماران باید پیوسته پایش شوند. پایش در منزل برای کنترل پایدار INR پیشنهاد می‌شود.

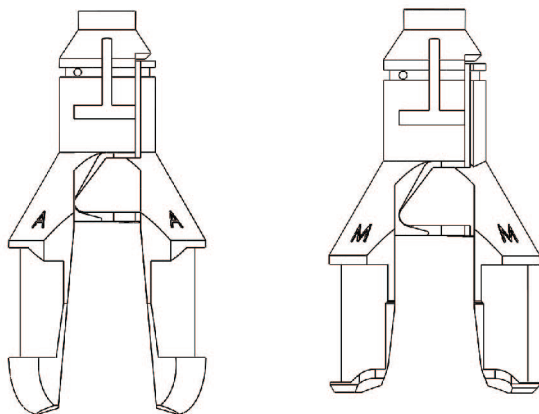
۱-۶ بیماران خاص

ایمنی و اثربخشی دریچه قلب مصنوعی On-X برای بیماران خاص زیر تأیید نشده است، زیرا در این بیماران آزمایش نشده است:

- بیماران باردار؛
- مادران شیرده؛

شکل ۲: نگه‌دارنده‌های دریچه آنورت و میترال

نگه‌دارنده آنورت توسعه‌یافته نگه‌دارنده میترال



مشخصات مدل و ابعاد برای تمام اندازه‌های موجود دریچه قلب مصنوعی On-X در جدول ۱ و شکل ۱ نشان داده شده است. نشانه SZ mm روی جعبه، برجسب‌های ظرف و کارت ثبت ایمپلنت به قطر حلقوی بافت دریچه برحسب میلی‌متر اشاره دارد.

۲-۸ بسته‌بندی

دریچه قلب مصنوعی On-X به صورت استریل، نصب‌شده روی یک نگه‌دارنده، در یک ظرف پلاستیکی دوبار مهروموم شده عرضه می‌شود. اقلام زیر درون بسته قرار دارد:

- جعبه بیرونی
- کارت پیشینه بیمار
- ظرف پلاستیکی دریچه
- کارت ثبت نام ایمپلنت
- نگه‌دارنده دریچه پلاستیکی
- برجسب شماره سریال دریچه
- دستورالعمل استفاده (جزوه یا کارت مرجع وبسایت)

- بیماران مبتلا به اندوکاردیت مزمن؛
- بیماران نیازمند به تعویض سه لختی یا ریوی.

۷- مشاوره بیمار

- برای همه بیماران دارای دریچه مصنوعی که تحت عمل دندان‌پزشکی یا دیگر عمل‌هایی قرار می‌گیرند که احتمال ورود باکتری به خون وجود دارد، باید درمان پیش‌گیرانه با آنتی‌بیوتیک تجویز شود.
- بیماران نیازمند به داروی ضدانعقاد یا ضدپلاکت/ضدانعقاد.
- از بیماران باید خواسته شود «کارت شناسایی بیمار» را که به همراه دریچه ارایه می‌شود پر کنند و همیشه به همراه داشته باشند.

۸- روش عرضه

۱-۸ مدل‌ها و اندازه‌های موجود

دریچه قلب مصنوعی On-X با ۳ پیکربندی حلقه دوخت آنورت و ۲ نوع میترال موجود است. تمام تنظیمات آنورت در اندازه‌های ۱۹، ۲۱، ۲۳، ۲۵ و ۲۷/۲۹ میلی‌متر در دسترس هستند. حلقه دوخت استاندارد میترال در اندازه‌های ۲۳، ۲۵، ۲۷/۲۹ و ۳۱/۳۳ موجود است، در حالی که حلقه دوخت میترال Conform-X فقط در اندازه ۲۵/۳۳ عرضه می‌شود.

دریچه آنورت، با اندازه ۱۹ میلی‌متر تا ۲۵ میلی‌متر، برای موقعیت حلقه دوخت فوق حلقوی طراحی شده است، در حالی که اندازه دریچه ۲۷/۲۹ میلی‌متر برای حلقه دوخت درون حلقوی طراحی شده است. تمام اندازه‌های دریچه میترال برای موقعیت حلقه دوخت فوق حلقوی طراحی شده‌اند.

جدول ۱: مشخصات دریچه On-X (میلی‌متر)

نماد مدل	اندازه/نوع	قطر حلقوی بافت (پایه) (A)	قطر داخلی دهانه (D)	قطر خارجی حلقه دوخت (S)	ارتفاع نمایه (بسته) (B)	ارتفاع نمایه (باز) (H)	منطقه دهانه داخلی (میلی‌متر مربع)
ONXAE-19*	19 Aortic	۱۹	۱۷،۴	۲۳	۱۰،۸	۱۳،۳	۲۲۸
ONXAE-21*	21 Aortic	۲۱	۱۹،۴	۲۶	۱۱،۹	۱۴،۷	۲۸۴
ONXAE-23*	23 Aortic	۲۳	۲۱،۴	۲۹	۱۳،۱	۱۶،۱	۳۴۴
ONXAE-25*	25 Aortic	۲۵	۲۳،۴	۳۲	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXAE-27/29*	27/29 Aortic	۲۹-۲۷	۲۳،۴	۳۴	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXACE-19*	19 Aortic Conform-X	۱۹	۱۷،۴	۲۷	۱۰،۸	۱۳،۳	۲۲۸
ONXACE-21*	21 Aortic Conform-X	۲۱	۱۹،۴	۳۰	۱۱،۹	۱۴،۷	۲۸۴
ONXACE-23*	23 Aortic Conform-X	۲۳	۲۱،۴	۳۳	۱۳،۱	۱۶،۱	۳۴۴
ONXACE-25*	25 Aortic Conform-X	۲۵	۲۳،۴	۳۶	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXACE-27/29*	27/29 Aortic Conform-X	۲۹-۲۷	۲۳،۴	۳۶	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXANE-19*	19 Aortic Anatomic	۱۹	۱۷،۴	۲۷	۱۰،۸	۱۳،۳	۲۲۸
ONXANE-21*	21 Aortic Anatomic	۲۱	۱۹،۴	۳۰	۱۱،۹	۱۴،۷	۲۸۴
ONXANE-23*	23 Aortic Anatomic	۲۳	۲۱،۴	۳۳	۱۳،۱	۱۶،۱	۳۴۴
ONXANE-25*	25 Aortic Anatomic	۲۵	۲۳،۴	۳۶	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXANE-27/29*	27/29 Aortic Anatomic	۲۷/۲۹	۲۳،۴	۳۶	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXM-23**	23 Mitral	۲۳	۲۱،۴	۳۱	۱۳،۱	۱۶،۱	۳۴۴
ONXM-25	25 Mitral	۲۵	۲۳،۴	۳۳	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXM-27/29	27/29 Mitral	۲۹-۲۷	۲۳،۴	۳۴	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXM-31/33	31/33 Mitral	۳۳-۳۱	۲۳،۴	۳۶	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	۳۳-۲۵	۲۳،۴	۳۹	۱۴،۳	۱۷،۸	۴۱۱

* در تمام بازارها موجود نیست ** در ایالات متحده در دسترس نیست. برای محل ابعاد اندازه‌گیری شده، به شکل ۱ مراجعه کنید. مقدار داده شده در داخل گروه تحمل، اسمی می‌باشند.

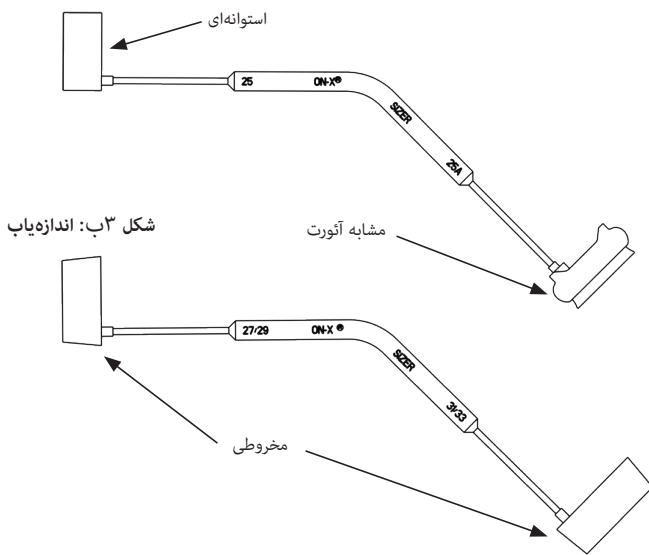
اندازه یاب

پس از آماده سازی حلقه برای ایمپلنت، برای اندازه گیری قطر حلقه بافت حاصل از اندازه یاب استفاده می شود. در هر دو طرف اندازه یاب یک پایه خم شدنی وجود دارد. اندازه یابها برای اندازه دریاچه های ۱۹ میلی متر تا ۲۵ میلی متری به صورت استاندارد و برای اندازه دریاچه های ۲۷/۲۹ میلی متر و ۳۱/۳۳ میلی متر (شکل ۱۳ و ۳) به صورت مخروطی هستند. برای تسهیل انتخاب اندازه یاب، به جدول ۲ مراجعه کنید.

اندازه یاب های مشابه

اندازه یاب های مشابه آنورت برای همه اندازه های دریاچه آنورت عرضه می شود (شکل ۱۳). آنها طبق مدل نمایه دریاچه آنورت استاندارد On-X طراحی شده اند. پس از اندازه گیری تنظیمات استاندارد، Conform-X و حلقه دوخت Anatomic از اندازه یابها استفاده می شود تا اطمینان حاصل شود که دریاچه آنورت بدون

شکل ۱۳: اندازه یاب و اندازه یاب مشابه



شکل ۳: اندازه یاب

ابزار کاشت دریاچه قلب مصنوعی On-X جداگانه و به صورت غیراستریل عرضه می شود، و همان طور که در بخش ۸-۵ آمده است این ابزار باید پیش از استعمال تمیز و استریل شوند.

۳-۸ نگهداری

تاریخ انقضای استریل دریاچه قلب مصنوعی On-X بر روی برچسب بسته بیرونی ثبت شده است. برای استفاده زودتر از پروتزهای دارای تاریخ انقضای نزدیک تر و جلوگیری از سپری شدن تاریخ انقضا، کنترل سیاهه ضروری است. برای محافظت از دریاچه، باید آن را تا زمان استفاده در جعبه خارجی آن نگه دارید. محیط ذخیره سازی باید تمیز، سرد و خشک باشد.

۴-۸ لوازم همراه

دریاچه قلب مصنوعی On-X فقط برای استفاده به همراه ابزار On-X On-X طراحی شده است. این ابزار جداگانه عرضه می شوند و شامل اندازه یاب، چرخاننده، دسته و یک زبانه لت است. از این ابزارها می توان چندین بار استفاده کرد.

احتیاط: اندازه یابها و دسته های ابزار دارای قسمتی فلزی هستند که قابل خم شدن است. خم شدن مکرر این قسمت فلزی باعث فرسودگی و شکستگی می شود. برای جلوگیری از شکستگی ابزار در طول استفاده، پایه باید قبل و بعد از هر بار خم شدن از نظر ترک های سطحی بررسی شود. در صورت مشاهده ترک در سطح فرسوده فلز، اندازه یاب و/یا ابزار باید کنار گذاشته شده و تعویض شود. برای سفارش قطعات تعویضی با خدمات مشتری On-XLTi تماس بگیرید.

احتیاط: پروبها و روتورها انعطاف پذیر هستند اما نباید به طور دایمی به صورتی بدشکل خم شوند.

جدول ۲: انتخاب های اندازه یاب

موقعیت حلقه دوخت	انتخاب اندازه یاب		اندازه دریاچه	اندازه
	استفاده از اندازه یاب مشابه	نوع اندازه یاب		
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic	۱۹
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic	۲۱
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic	۲۳
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic	۲۵
داخل حلقوی	بله	مخروطی	Aortic	۲۷/۲۹
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Conform-X	۱۹*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Conform-X	۲۱*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Conform-X	۲۳*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Conform-X	۲۵*
داخل حلقوی	بله	مخروطی	Aortic Conform-X	۲۷/۲۹*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Anatomic	۱۹*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Anatomic	۲۱*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Anatomic	۲۳*
داخل فوق حلقوی	بله	استوانه ای	Aortic Anatomic	۲۵*
داخل حلقوی	بله	مخروطی	Aortic Anatomic	۲۷/۲۹*
فوق حلقوی	خیر	استوانه ای	Mitral	۲۳*
فوق حلقوی	خیر	استوانه ای	Mitral	۲۵
فوق حلقوی	خیر	مخروطی	Mitral	۲۷/۲۹
فوق حلقوی	خیر	مخروطی	Mitral	۳۱/۳۳
فوق حلقوی	خیر	استوانه ای یا مخروطی	Mitral Conform-X	۲۵/۲۳

* در همه بازارها موجود نیست

هشدار: از استریل کردن ابزار با هر روشی به غیر از بخار خودداری کنید. استفاده از دیگر روش‌های استریل ممکن است منجر به صدمه به بعضی قسمت‌ها شود.
 هشدار: بعد از استفاده و قبل از تمیز کردن باید چرخاننده را از دسته جدا کنید.
 برای جدا کردن چرخاننده از دسته ابزار به نیرویی بیش‌تر از نیروی جازدن آن نیاز است.

۹- دستورالعمل استفاده

هشدار: در موارد زیر از دریچه مصنوعی On-X استفاده نکنید:

- به زمین افتادن یا آسیب دیدن پروتز یا جابه‌جایی آن به روش نادرست؛
- سپری شدن تاریخ انقضا؛
- مخدوش بودن پلمب بسته؛
- ناهماهنگ بودن برچسب شماره سریال با شماره سریال مندرج بر روی برچسب ظرف.

۱-۹ آموزش پزشک

کاشت دریچه قلب مصنوعی On-X به هیچ آموزش خاصی نیاز ندارد. تکنیک‌های کاشت این پروتز مشابه مواردی است که برای هر پروتز دریچه قلب مکانیکی استفاده می‌شود.

۲-۹ استریلیزاسیون و استریلیزاسیون مجدد

دریچه قلب مصنوعی On-X به صورت استریل شده عرضه می‌شود. در صورت انقضای تاریخ مصرف یا در صورتی که پس از بازکردن جعبه خارجی مشاهده کردید که ظرف حاوی دریچه آسیب دیده یا محافظ استریل پاره شده است، از دریچه استفاده نکنید. با خدمات مشتری On-X تماس بگیرید و جهت مرجوع کردن و تعویض دریچه اقدام کنید.

هشدار: اگر در طی عمل جراحی دریچه از ظرف خارج شود اما استفاده نشود، نباید دوباره بسته‌بندی یا استریزه شود. در این وضعیت، دریچه باید به On-XLTI بازگردانده شود. قبل از اقدام به بازگرداندن دریچه، برای اطلاعات بیش‌تر با خدمات مشتری تماس بگیرید.

هشدار: دریچه قلب مصنوعی On-X را مجدداً استریل نکنید.

۳-۹ دستورالعمل جابه‌جایی و آماده‌سازی

احتیاط: پروتز را فقط با ابزار دریچه قلب مصنوعی On-XLTI On-X استفاده کنید. برای انتخاب اندازه پروتز فقط باید از اندازه‌یاب دریچه On-X استفاده کنید؛ استفاده از دیگر ابزار اندازه‌یاب ممکن است منجر به انتخاب پروتز با اندازه نامناسب شود.

احتیاط: از لمس کردن سطوح کربنی دریچه با دست‌کش یا هرگونه ابزار فلزی یا زیر پرهیزید، زیرا سطح دریچه ممکن است دچار آسیبی شود که با چشم غیرمسلح دیده نشود. این ممکن است باعث بروز نقص ساختاری دریچه یا گریز کت یا ایجاد زمینه عفونت یا تشکیل لخته شود.

مسدود کردن عروق کرونری در جای خود قرار می‌گیرد. شکل اندازه‌یاب مشابه با اندازه ۱۹ تا ۲۵ برای مدل‌سازی موقعیت‌یابی داخل فوق حلقوی در نظر گرفته شده است. اندازه‌یاب مشابه آئورت اندازه ۲۷/۲۹ برای مدل‌سازی جاگذاری داخل فوق حلقوی در نظر گرفته شده است.

دسته ابزار

دستگیره ابزار (شکل ۴) در طول جراحی، گرفتن دریچه یا چرخاننده را سهولت می‌بخشد. دسته ابزار شامل یک دستگیره، یک پایه خمشی و یک نوک است.

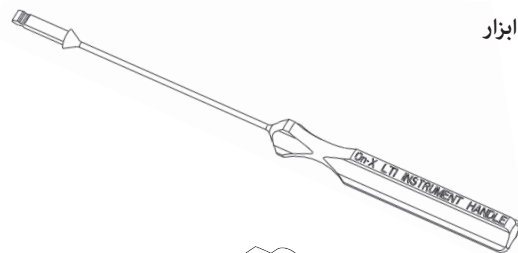
چرخاننده

چرخاننده دریچه (شکل ۵) برای جهت‌یابی دریچه در جای استفاده می‌شود و هم‌چنین ممکن است برای حفظ قابلیت تحرک کت استفاده شود. چرخاننده شامل یک سر پلاستیکی با زبانه کت مرکزی و یک شیار برای اتصال دسته ابزار می‌باشد. از چرخاننده می‌توان با اتصال دسته ابزار یا بدون آن استفاده کرد. برای وصل کردن چرخاننده به دسته ابزار، نوک دسته ابزار را مستقیماً وارد شکاف سر دسته چرخاننده کنید. چرخاننده پس از اعمال نیروی اندکی در جای خود قفل می‌شود.

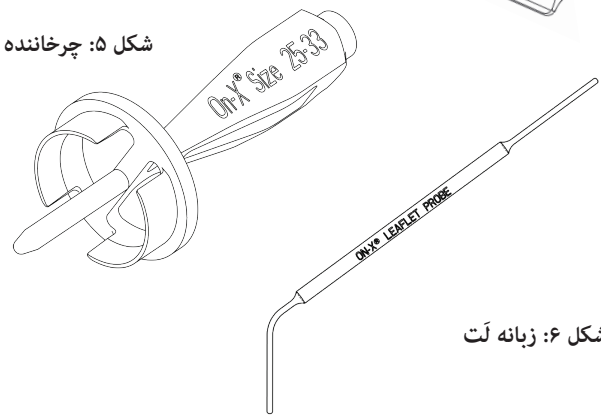
زبانه کت

زبانه کت (شکل ۶) میله‌ای منعطف با دو سر مخروطی است. از زبانه کت می‌توان برای جابه‌جا کردن آرام کت‌ها و اطمینان از باز و بسته شدن آزاد آن‌ها استفاده کرد.

شکل ۴: دسته ابزار



شکل ۵: چرخاننده



شکل ۶: زبانه کت

۵-۸ تمیز کردن و استریل کردن لوازم جانبی

ابزار کاشت دریچه قلب مصنوعی On-X جداگانه و به صورت غیراستریل عرضه می‌شوند و باید پیش از مصرف تمیز و استریل شوند. باید از روش‌های استاندارد تمیز کردن ابزار جراحی بیمارستان استفاده شود. توجه: ابزار فلزی از تیتانیوم ساخته شده‌اند. ابزار پلاستیکی از پلی‌فینیل سولفون ساخته شده‌اند. مواد مورد استفاده در این ابزار می‌توانند پارامتر بخار استاندارد و بخار استریلیزاسیون را حفظ کنند.

هشدار: این ابزار استریل نیستند. قبل از هر استفاده باید به‌درستی تمیز و استریل شوند.

۳- اطلاعات کارت ثبت ایمپلنت را طبق قانون محلی پر کنید و در اولین فرصت به On-X LTI بازگردانید. بدین ترتیب بیمار وارد پایگاه داده پی گیری می شود و می تواند اعلان های بعدی مربوط به دریچه را دریافت کند. کارت پیشینه بیمار را به بیمار بدهید یا آن را در پرونده بیمار قرار دهید.

۴- ظرف خارجی را باز کنید

طرح بسته در پیچی: درب را در جهت مخالف عقربه های ساعت بچرخانید تا وقتی که متوقف شود، سپس در را از روی ظرف بردارید (شکل ۱۷).

طرح بسته درب پیل آف Tyvek: گوشه زائده در ظرف را بگیرید و به سمت مرکز ظرف بکشید (شکل ۱۸). ادامه دهید تا در ظرف به طور کامل جدا شود.

۵- پرستار اسکراب می تواند با بلند کردن زائده متصل به بالای ظرف داخلی، ظرف استریل داخلی را به آرامی خارج کند (شکل ۷ یا شکل ۸ب). سپس ظرف داخلی پروتز روی سینی ابزار قرار می گیرد. به طریقی دیگر، می توانید به آرامی ظرف خارجی را تقریباً در بالای فیلد استریل (شکل ۷ یا شکل ۸پ) برگردانید تا ظرف داخلی بلغزد و درون فیلد استریل قرار بگیرد.

پرستار اسکراب/جراح:

۱- مهر و موم آشکار ظرف داخلی را بررسی کنید.

احتیاط: از آسیب دیدن پروتز در اثر نیروی شدید به دهانه دریچه یا لت ها خودداری کنید.

پرستار سیار

۱- تاریخ انقضای مندرج بر روی جعبه بیرونی را بررسی کنید.

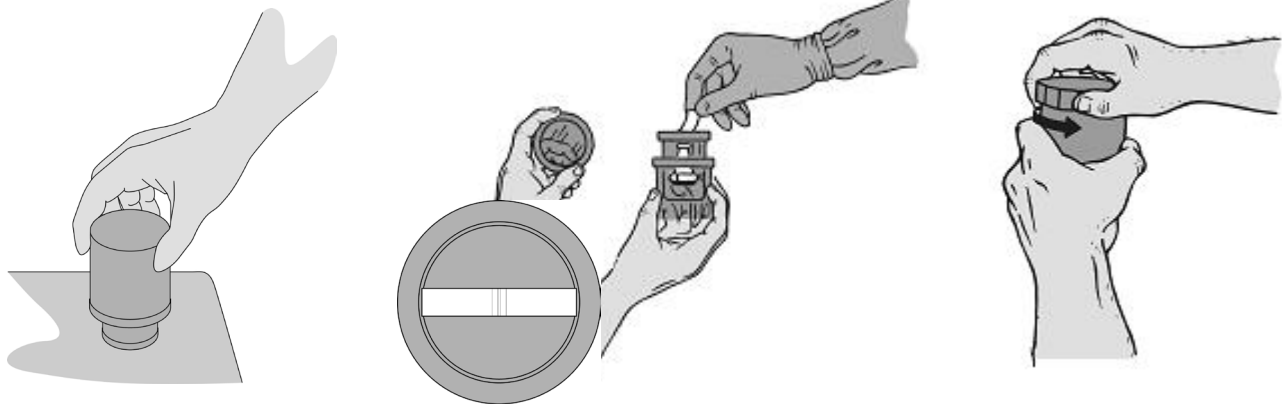
هشدار: در صورت انقضای تاریخ مصرف از دریچه قلب مصنوعی On-X استفاده نشود. اگر دریچه استفاده نشده است، ظرف پلاستیکی آن سالم است و تاریخ مصرف استریل آن گذشته است، دریچه باید به On-X LTI بازگردانده شود.

۲- ملحقات بسته بندی و ظرف دریچه را از جعبه بیرونی خارج کنید. ظرف را از نظر آسیب دیدگی بررسی کنید.

هشدار: در صورت افتادن، صدمه دیدن یا جابه جایی نامناسب پروتز به هر دلیل، از دریچه قلب مصنوعی On-X استفاده نکنید. در صورت مشاهده هرگونه آسیب دیدگی، از یک دریچه دیگر استفاده کرده و جهت مرجوع کردن و تعویض دریچه از طریق خدمات مشتری On-X LTI اقدام کنید.

طرح درب پیچی

شکل ۱۷. درب بیرونی پیچی

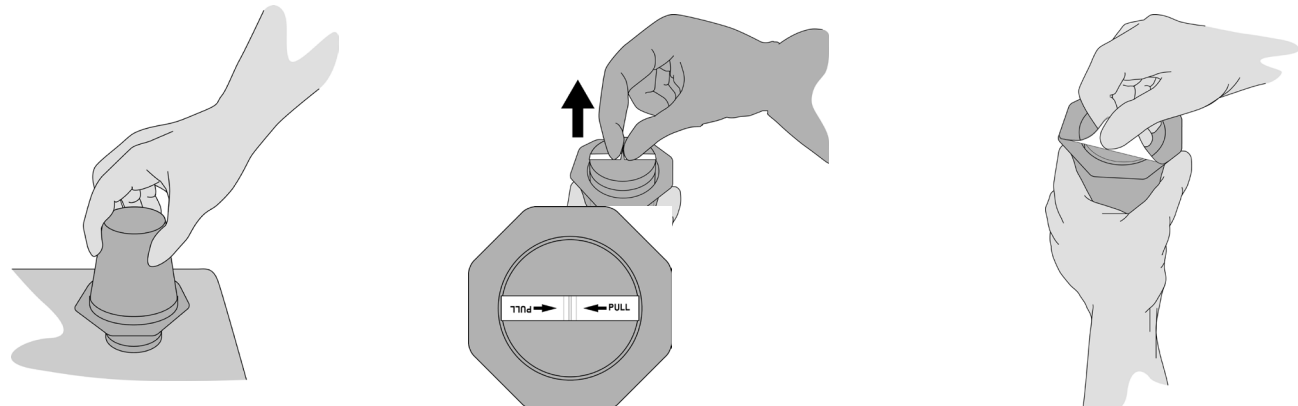


شکل ۷پ. ... یا در فیلد استریل برگردانده شود

شکل ۷ب. با کشیدن زبانه...

طرح درب پیل آف

شکل ۱۸. درب بیرونی پیل آف



شکل ۸پ. ... یا در فیلد استریل برگردانده شود

شکل ۸ب. با کشیدن زبانه...

۶- دریچه اکنون آماده کاشتن است. برای سهولت موقعیت‌یابی در طی کاشت، می‌توانید با گرفتن دو سر دسته و پایه و سپس خم کردن، پایه دسته ابزار را خم کنید. از گرفتن دریچه خودداری کنید.

هشدار: برای خم کردن دستگیره ابزار از دریچه به‌عنوان اهرم استفاده نکنید. این کار می‌تواند به دریچه آسیب بزند و منجر به نقص مکانیکی شود.

۴-۹ کاشت وسیله

هشدار: همه ابزار جانبی باید پیش از مصرف طبق دستورالعمل همراه ابزار تمیز و استریل شوند.

اندازه‌گیری

برای اندازه‌گیری حلقه کوچک فقط از اندازه‌یاب دریچه قلب مصنوعی On-X استفاده کنید. اندازه‌یاب ممکن است دارای سر مشابه استوانه‌ای، مخروطی و آنورتی باشد. برای سهولت در انتخاب اندازه‌یاب به جدول ۲ مراجعه کنید.

اندازه‌یاب‌های سیلندری با اندازه‌های ۱۹ میلی‌متر تا ۲۵ میلی‌متر مطابقت دارند. اندازه‌یاب‌های مخروطی با اندازه‌های ۲۷/۲۹ میلی‌متر و ۳۱/۳۳ میلی‌متر مطابقت دارند. از این نوع اندازه‌یاب‌ها می‌توان برای هر دو دریچه آنورت و میترال استفاده کرد.

اندازه درست دریچه با به‌دست آوردن مقداری که اندازه‌یاب راحت و نه سفت و محکم درون حلقه قرار می‌گیرد تعیین می‌شود. پس از دست‌یابی به تناسب راحت، اندازه متناظر دریچه با مقدار روی اندازه‌یاب مشخص می‌شود. وقتی اندازه راحت اندازه ۲۵ و اندازه ۳۳ یا بین این اندازه‌ها است می‌توان از دریچه‌های قلب مصنوعی On-X Mitral Conform-X استفاده کرد.

اندازه‌یاب‌های مشابه آنورت برای همه اندازه‌های دریچه آنورت ارایه می‌شود. برای دریچه‌های آنورت از اندازه ۱۹ تا ۲۵ میلی‌متر، از اندازه‌یاب مشابه آنورت برای بررسی امکان جاگذاری دریچه آنورت در حلقه کوچک با مسدود نشدن عروق کرونر استفاده می‌شود. تنظیمات حلقه دوخت Anatomic و دریچه‌های آنورت استاندارد ۱۹ تا ۲۵ میلی‌متری Conform-X طوری طراحی شده‌اند که پس از قرارگرفتن داخل حلقه کوچک در کاشت، شیپور کربنی بیرون آمده داخل حلقه کوچک قرار می‌گیرد و حلقه دوخت داخل فوق حلقوی جای می‌گیرد (شکل ۱۱).

هشدار: برای قراردادن دریچه آنورت ۲۵ میلی‌متری در حلقه کوچک، حلقه دوخت ۱۹ میلی‌متری را از داخل آن عبور ندهید.

تنظیمات حلقه دوخت Anatomic و دریچه آنورت ۲۷/۲۹ میلی‌متری استاندارد، Conform-X برای قرارگرفتن در موقعیت داخل حلقوی طراحی شده‌اند و دارای اندازه‌یاب مشابه برای شبیه‌سازی این استقرار می‌باشند.

تمام دریچه‌های میترال، از جمله دریچه قلب مصنوعی Conform-X از جمله On-X Mitral Conform-X برای قرارگرفتن در موقعیت فوق حلقوی (شکل ۱۲) طراحی شده‌اند.

احتیاط: از دریچه بسیار بزرگ‌تر استفاده نکنید، زیرا این کار می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد دریچه شود.

هشدار: در صورت مخدوش بودن مهروموم آشکار، از دریچه قلب مصنوعی On-X استفاده نکنید. اگر مهروموم آشکار مخدوش شده است، از یک دریچه دیگر استفاده کرده و جهت مرجوع کردن دریچه از طریق خدمات مشتری On-XLTI اقدام کنید.

۲- درب ظرف داخلی را به آرامی بپیچانید تا مهروموم ضدضربه باز شود (شکل ۹) و سپس درب را از پایه بلند کنید.

۳- نوک دسته ابزار را در شکاف نگهدارنده دریچه فشار دهید تا وقتی که محکم جا بیفتد (شکل ۱۰). دریچه را به آرامی از ظرف خارج کنید و صفحه نگه‌دارنده را از نگه‌دارنده جدا کنید.

حلقه دوخت را با دقت با دست‌کش و با استفاده از یک گیره سبک بگیرید و دستگیره ابزار را به آرامی در یک جهت بچرخانید. دریچه باید به راحتی درون حلقه دوخت بچرخد. آزمایش چرخش را با علامت جهت‌یابی در راستای محور اصلی متوقف کنید.

هشدار: اگر محور به راحتی نمی‌چرخد، از دریچه قلب مصنوعی On-X استفاده نکنید. از یک دریچه دیگر استفاده کرده و جهت مرجوع کردن دریچه از طریق خدمات مشتری On-XLTI اقدام کنید.

شکل ۹. بازکردن ظرف داخلی



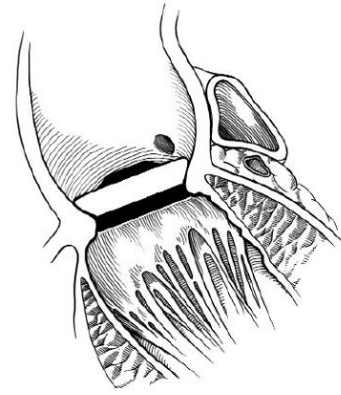
شکل ۱۰. جازدن دسته ابزار

۴- اطلاعات برچسب شماره سریال را با برچسب روی ظرف خارجی تطبیق دهید.

هشدار: که اطلاعات برچسب شماره سریال با برچسب ظرف تطابق ندارد، از دریچه قلب مصنوعی On-X استفاده نکنید. از یک دریچه دیگر استفاده کرده و جهت مرجوع کردن دریچه از طریق خدمات مشتری On-XLTI اقدام کنید.

۵- با بردن محافظ برچسب شماره سریال که آن را روی دریچه نگه داشته است، برچسب را بردارید. در صورت تمایل، می‌توانید پس از برداشتن برچسب از آن برای بررسی استریل‌بودن با شیوه‌های کشت استاندارد استفاده کنید.

شکل ۱۱. اندازه‌یاب‌های مشابه آنورت، دریچه آنورت را بررسی می‌کنند



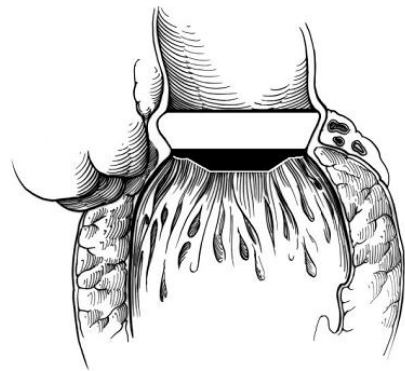
۹-۵ روش‌های بخیه‌زدن

روش‌های بخیه‌زدن با توجه به نظر پزشک جراح کاشت و وضعیت بیمار فرق می‌کند. دریچه آنورت طوری طراحی شده است که حلقه کوچک بافت در کنار شیپور دهانه قرار می‌گیرد. اجماع عمومی بین جراحان این است که روش بخیه تشکی متناوب یک‌رو، با/بدون کمپرس زخم، بهترین سازگاری حلقه کوچک دریچه را با سطح بیرونی شیپور ایجاد می‌کند.

دریچه‌های میترال به‌طور کلی با استفاده از روش بخیه تشکی پشت و رو یا بدون کمپرس زخم کاشته می‌شوند، اگرچه تکنیک‌های بخیه پیوسته و یک‌رو نیز با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است.

احتیاط: هنگام نصب دریچه، اطمینان حاصل شود که نخ بخیه یا ساختارهای آناتومی در حرکت لت اختلال ایجاد نمی‌کند. قابلیت چرخش دریچه ممکن است در پیش‌گیری از پاتولوژی باقی‌مانده غیرعادی که می‌تواند باعث اختلال در حرکت لت شود، مفید باشد.

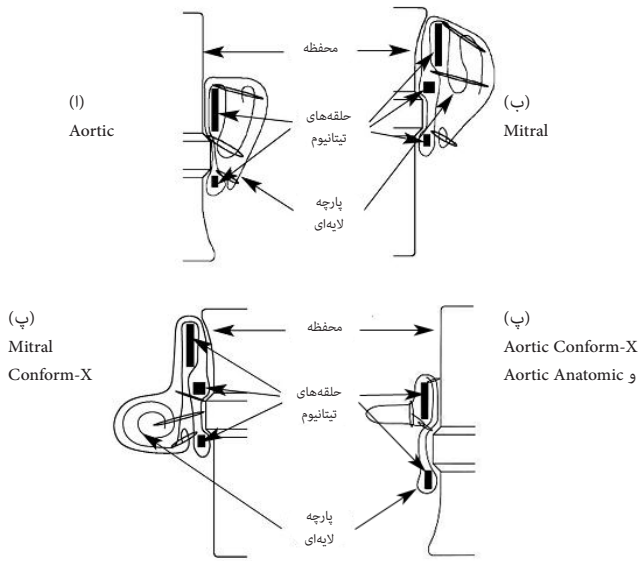
شکل ۱۲. موقعیت دریچه فوق حلقوی



نخ بخیه باید از میان حلقه دوخت عبور داده شود. بدین ترتیب حلقه دوخت منعطف و سازگار با حلقه کوچک باقی می‌ماند. این کار هم‌چنین از تماس سوزن بخیه با حلقه‌های تیتانیومی درون حلقه دوخت جلوگیری می‌کند (شکل ۱۳). از نشانه‌های جهت روی حلقه دوخت می‌توان برای تعیین محل بخیه کمک گرفت.

احتیاط: درخصوص حلقه دوخت Anatomic بخیه‌ها در سه مفصل دریچه باید با سه نشان‌گر جهت روی حلقه دوخت مطابقت داشته باشد.

شکل ۱۳. سطح متقاطع حلقه دوخت

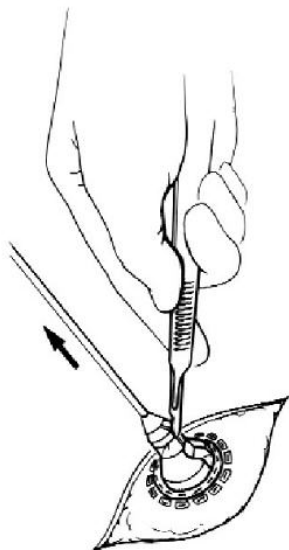


پس از بخیه‌زدن، دریچه به‌داخل حلقه کوچک پیش می‌رود و بخیه‌ها در سمت پایین قرار می‌گیرند. برای دریچه‌های آنورت، بهتر است ۳ گره اول با فاصله مساوی از هم و در فاصله بین مفصل‌ها زده شود تا دریچه در حلقه کوچک ثابت شود. برای جداکردن دسته نگه‌دارنده از دریچه، همان‌طور که در شکل ۱۴ نشان داده شده است، بخیه نگه‌دارنده را با دقت ببرید، سپس به آرامی نگه‌دارنده دریچه را با دسته از دریچه بیرون بکشید.

هشدار: پس از خارج کردن نگه‌دارنده دریچه، از جازدن مجدد آن درون دریچه بپرهیزید. دریچه‌های آنورت و میترال از نگه‌دارنده‌های دریچه یک‌طرفه مخصوص به خود استفاده می‌کنند. (شکل ۲).

احتیاط: برای جلوگیری از هرگونه تداخل احتمالی با حرکت لت، گره بخیه‌ها را باید کوتاه کنید.

شکل ۱۴. برداشتن نگه‌دارنده دریچه



۶-۹ ارزیابی حرکت لت و چرخش دریچه

آزمایش حرکت لت

پس از جاگذاری دریچه، آزادی حرکت لت باید بررسی شود. برای بررسی حرکت لت، از زبانه چرخاننده یا زبانه لت برای جابه‌جا کردن آرام لت‌ها جهت اطمینان از باز و بسته‌شدن آزاد آن‌ها استفاده کنید.

هشدار: تحرک لت را فقط با زبانه لت On-X On-XLTI و یا زبانه لت انتهای چرخاننده آزمایش کنید.

چرخش

اگر لت‌ها آزادانه حرکت نمی‌کنند، دریچه را به آرامی در یک جهت بچرخانید تا به موقعیتی برسد که برخوردی با لت‌ها رخ ندهد.

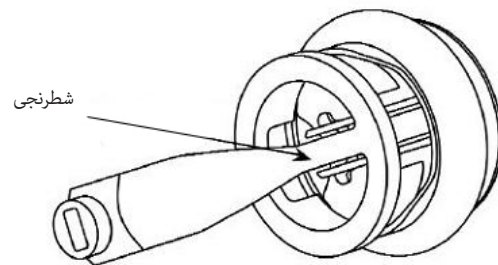
احتیاط: در صورت روبروشدن با مقاومت چشم‌گیر در حین چرخش، از چرخاندن دریچه خودداری کنید. گشتاور لازم برای چرخاندن دریچه باید تقریباً معادل گشتاور لازم برای آزمایش چرخاندن پیش از کاشت باشد. اگر برای چرخاندن به گشتاور بسیار بیشتری نیاز پیدا کردید، باید چرخاندن را متوقف کنید. اگر چرخش ضروری ولی غیرممکن است، دریچه را خارج کنید.

از چرخاننده می‌توان با اتصال دسته ابزار یا بدون آن استفاده کرد. در صورت لزوم، دسته ابزار را با وارد کردن نوک آن به شکاف روی سر دسته چرخاننده و تثبیت آن در محل متصل کنید.

هشدار: برای چرخاندن دریچه فقط از چرخاننده On-X On-XLTI استفاده کنید. فقط از چرخاننده با اندازه متناظر استفاده کنید. استفاده از چرخاننده با اندازه نادرست ممکن است به دریچه آسیب بزند.

پس از قراردادن زبانه لت چرخاننده بین لت‌ها و تراز کردن میله افقی با محور چرخش لت دریچه، چرخاننده دریچه را با احتیاط درون دریچه جابزینید تا وقتی که به راحتی در جای خود قرار بگیرد (شکل ۱۵).

شکل ۱۵. چرخاننده دریچه را جابزینید



شطنجی

احتیاط: در هنگام وارد کردن چرخاننده نباید مقاومتی حس شود. در صورت حس شدن مقاومت، کار را متوقف، چرخاننده را خارج و آن را پیش از وارد کردن دوباره تنظیم کنید.

وضعیت حرکت لت‌ها پس از چرخش دوباره امتحان کنید. اگر لت حرکت نمی‌کند، دریچه را خارج کنید.

۷-۹ جهت دریچه

آنورت:

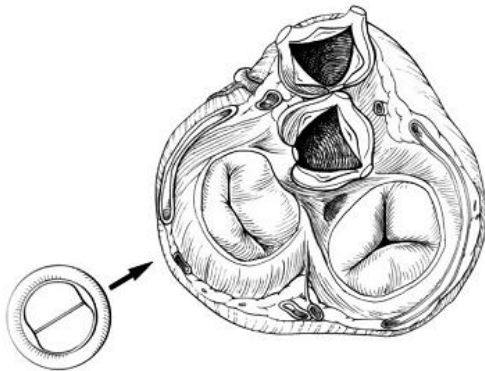
بر اساس مطالعات بالینی، هیچ جهت ترجیحی برای دریچه‌های آنورت قلب مصنوعی On-X با تنظیمات حلقه دوخت Anatomic استاندارد یا Conform-X وجود ندارد.

احتیاط: پس از کاشت ایمپلنت، به‌طور چشمی بررسی کنید که دهانه عروق کرونری عاری از تداخل احتمالی باشد.

میترال:

طبق نوشته‌ها محور اصلی دریچه میترال باید به‌صورت غیرآناتومیک قرار بگیرد. به شکل ۱۶ مراجعه کنید.

شکل ۱۶. محور اصلی دریچه میترال قرار گرفته به‌صورت غیرآناتومیک



میترال استاندارد و Conform-X

۱۰- اطلاعات پس از عمل

۱-۱۰ سازگاری با تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI)

* نکته: یافته‌های MRI زیر درباره کلیه اندازه‌های دریچه مصنوعی قلب On-X و تنظیمات حلقه موسوم به سوینگ کاف صدق می‌کند.



MR مشروط:

دریچه قلب مصنوعی On-X، دریچه میترال قلب مصنوعی Conform-X، اندازه ۳۳-۲۵، طبق اصطلاحات مشخص شده در انجمن آزمایش و مواد آمریکا (ASTM)، با شماره تخصیص بین‌المللی: F2503-08. روال استاندارد علامت‌گذاری وسایل پزشکی و وسایل دیگر برای حفظ ایمنی در محیط تشدید مغناطیسی. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania

آزمایش غیربالینی نشان داد که دریچه قلب مصنوعی On-X Mitral Conform-X با اندازه ۳۳-۲۵ دارای ویژگی MR مشروط است. بیماری که این وسیله را در بدن داشته باشد، می‌تواند با شرایط زیر به‌صورت ایمن تحت اسکن قرار بگیرد:

میدان مغناطیسی استاتیک:

- میدان مغناطیسی استاتیک با شدت حداکثر ۳ تسلا یا کم تر
- حداکثر گرایند میدان مغناطیسی فضای ۷۲۰-گوس/سانتی متر یا کم تر

گرمایش مربوط به MRI:

در آزمایش غیربالیینی، دریچه قلب مصنوعی On-X، دریچه قلب مصنوعی Mitral Conform-X، اندازه ۲۵-۳۳، در طی انجام MRI در بازه اسکن ۱۵ دقیقه‌ای (یعنی با توالی هر پالس) در سامانه MR به شدت ۳ تسلا (3-Tesla/128-MHz, Excite,) با عت افزایش دمای زیر شد:

بیشترین مقدار تغییر دما: ۱,۶+ درجه سانتی‌گراد

از این رو، آزمایش‌های مربوط به گرمای MRI برای دریچه قلب مصنوعی On-X Mitral Conform-X، اندازه ۲۵-۳۳، در شدت ۳ تسلا، با استفاده از یک سیم‌پیچ بدن فرستنده/گیرنده RF در سامانه MR میانگین SAR برای کل بدن ۲,۹-۲,۹/کیلوگرم (یعنی مرتبط با کالری‌سجی کل بدن با میانگین مقدار ۲,۷-۲,۷/وزن/کیلوگرم) نشان داد که بیشترین مقدار افزایش دمای ایجاد شده در این شرایط خاص برابر یا کم تر از ۱,۶+ درجه سانتی‌گراد می‌باشد.

اطلاعات محصول:

اگر ناحیه موردنظر دقیقاً در همان ناحیه یا نسبتاً نزدیک به محل دریچه قلب مصنوعی On-X Mitral Conform-X، اندازه ۲۵-۳۳ باشد، ممکن است کیفیت تصویر MR کاهش یابد. از این رو، بهینه‌سازی پارامترهای تصویربرداری MR برای جبران کردن اثر وجود این وسیله ممکن است ضروری باشد.

ترتیب پالس	اندازه بدون سیگنال (mm2)	جهت صفحه
T1-SE	۱,۰۹۰	موازی
T1-SE	۶۸۶	عمود
GRE	۱,۴۷۸	موازی
GRE	۱,۰۱۴	عمود

۲-۱۰ بازگرداندن محصول

برای مرجوع کردن هرگونه محصول، کسب اجازه قبلی از مرکز خدمات مشتریان On-X LTI ضروری است. درخصوص هرگونه سؤال درباره دریچه یا اجازه مرجوع کردن با خدمات مشتری تماس بگیرید.

دارای گواهی‌نامه تحت شماره ثبت اختراعات ایالات متحده ۵,۳۰۸,۳۶۱؛
 ۵,۱۳۷,۵۳۲؛ ۵,۵۴۵,۲۱۶؛ ۵,۷۷۲,۶۹۴؛ ۵,۶۴۱,۳۲۴؛ ۵,۹۰۸,۴۵۲؛ ۵,۲۸۴,۶۷۶؛
 ۵,۳۰۵,۵۵۴؛ ۵,۳۲۸,۷۱۳؛ ۵,۳۳۲,۳۳۷؛ ۵,۳۳۶,۲۵۹؛ ۵,۵۱۴,۴۱۰؛ ۵,۶۷۷,۰۶۱؛
 ۶,۰۹۶,۰۷۵؛ شماره سریال ۰۹/۰۱۰,۴۴۹ مجاز است؛ شماره سریال ۰۹/۲۲۴,۸۱۶ مجاز است؛ و سایر مجوزها و حق امتیازهای انحصاری مشروط می‌باشد.

۱۱- اطلاعات بیمار**۱-۱۱ ثبت نام بیمار**

در هر بسته دریچه، یک «کارت پیشینه بیمار» و یک «کارت ثبت ایمپلنت» قرار دارد. On-X LTI تقاضا دارد که کارت ثبت ایمپلنت فوراً تکمیل شود و نسخه پستی آن به خدمات مشتری On-X LTI بازگردانده شود. برای هر دریچه باید یک کارت پر کنید. On-X LTI از این داده‌ها برای اطلاع‌رسانی و حفظ فهرست موجودی در بیمارستان استفاده می‌کند. همه اطلاعات بیمار کاملاً محرمانه می‌ماند و در صورت منع قانونی از انتشار مشخصات بیمار امتناع خواهد شد.

۲-۱۱ کارت پیشینه بیمار

به همراه پروتز یک نسخه کارت پیشینه بیمار ارائه می‌شود. از بیماران باید خواسته شود که این کارت را پر کنند و همواره همراه داشته باشند.

۳-۱۱ دفترچه اطلاعات بیمار

On-XLTI یک دفترچه اطلاعات بیمار ارائه کرده است که پزشک می‌تواند قبل از ترخیص به بیمار بدهد. نسخه‌های این دفترچه در صورت درخواست نماینده فروش On-XLTI شما موجود می‌باشد.

۱۲- اطلاعیه سلب مسئولیت ضمانت

به دلیل عوارضی که ممکن است استفاده از هرگونه دریچه قلب مصنوعی در پی داشته باشد، و به دلیل آسیب‌هایی که ممکن است قبل، در حین عمل یا بعد از کاشت بروز کند، On-X LTI فقط تضمین می‌کند که این محصول با مشخصات استاندارد On-X LTI سازگار است. On-X LTI در قبال کارکرد محصول هیچ ضمانت دیگری نمی‌دهد و On-XLTI هیچ‌گونه مسئولیتی در قبال خطرات احتمالی ناشی از مصرف این محصول را نمی‌پذیرد. مسئولیت خطرهای احتمالی مصرف این محصول برعهده بیمار است. On-X LTI مسئولیت هرگونه ضمانت مربوط به محصول، صریح یا ضمنی، شامل (ولی نه محدود به) موارد مربوط به داد و ستدپذیری یا تناسب محصول برای هدفی خاص را از خود سلب می‌کند. On-X LTI در قبال هیچ‌گونه زیان یا خسارت یا هزینه مستقیم، ویژه، پیامدی یا اتفاقی ناشی از مصرف محصول مسئولیتی ندارد. هیچ کس نمی‌تواند این شرایط را تغییر دهد یا On-X LTI را ملزم به پذیرش مسئولیت یا ضمانت درباره مصرف این محصول کند.

۱- رویدادهای ناخوشایند

معیارهای ایمنی به دست آمده در مطالعات، عوارض بودند؛ برای تأیید وجود یا عدم وجود عوارض خاص، از آنالیز خون استفاده شد. نتایج ایمنی در جداول ۳ و ۴ ارائه شده است. معیارهای کارآیی طبقه بندی انجمن قلب نیویورک (NYHA) و ارزیابی اکوکاردیوگرافی بود. داده های خون و NYHA قبل از عمل، در طی عمل و پس از عمل در ۳ تا ۶ ماه، در یک سال و سال بعد از آن جمع آوری شد. داده های همودینامیکی در زمان ترخیص و در یک سال جمع آوری شد. این نتایج کارآیی در جداول ۸ و ۹ نشان داده شده اند.

۲-۲ بررسی پس از عرضه درباره ضدانعقاد پایینی

«آزمایش بالینی آینده نگر و تصادفی ضدانعقاد On-X» (PROACT) برای ارزیابی این موضوع طراحی شد که آیا درمان بیماران دارای دریچه قلب مصنوعی On-X با داروی کمتر تهاجمی ضد انعقاد در مقایسه با داروی پیشنهادی بر اساس دستورالعمل کالج قلب آمریکا/انجمن قلب آمریکا (ACC/AHA) یا کالج متخصصان قلب آمریکا (ACCP) برای بیماران گیرنده دریچه مصنوعی مکانیکی دو-لته ای بی خطر و کارآمد است یا خیر. گروه نخست برای تکمیل ثبت نام و تحلیل برای مقایسه داروی استاندارد ضد انعقاد با نسبت عادی بین المللی (INR) معادل ۱,۵ تا ۲,۰ در بیماران پر-خطر نیازمند تعویض دریچه آئورت (AVR) به کار گرفته شد.

طراحی آزمایش و انتخاب بیمار

بخش پر-خطر AVR از مطالعه PROACT، آزمایش آینده نگر، تصادفی، غیرکور و کنترل شده ای بود که نتایج پس از AVR با دریچه On-X را مقایسه می کرد. این آزمایش چند-مرکزی شامل ۳۶ مرکز در آمریکای شمالی بود که ۳۵ مرکز در ایالات متحده و ۱ مرکز در کانادا واقع بود. مجموعاً ۴۲۵ بیمار در این گروه برای AVR در بیماران پر-خطر دچار ترومبوز دریچه و لخته گرفتگی قرار گرفتند. ثبت نام در ژوئن ۲۰۰۶ آغاز شد و برای گروه AVR پر-خطر در اکتبر ۲۰۰۹ پایان یافت. داده های پیگیری تا ۱ سپتامبر ۲۰۱۴ برای این گزارش آماده شد. نقطه پایانی اولیه نرخ ترومبوز دریچه، لخته گرفتگی، خونریزی، عمل دوباره، برون-کاشت و مرگ و میر به دلایل مختلف و مرتبط با دریچه، طبق تعریف دستورالعمل انجمن جراحان قلب/انجمن جراحی قلب آمریکا (STS/AATS) در زمینه مطالعات دریچه بود. قرار بر این بود که همسطحی بین ۲ گروه با استفاده از ترکیب نرخ ترومبوز دریچه، لخته گرفتگی و خونریزی و حاشیه همسطحی ۱,۵٪ (مطلق) ارزیابی شود. برآورد اندازه نمونه با استفاده از آزمایش نسبت ۱- طرفه با خطای نوع ۱ معادل ۰,۰۵ و توان ۸۰٪ برای آزمایش نظریه همسطحی تعیین شد.

معیارهای شمول بیمار

معیارهای شمول بیمار به صورت زیر بود:

۱- بیمار با تجویز بالینی برای AVR منفرد

۲- بیماران دچار مشکلات زیر که آن ها را در گروه «پر-خطر» قرار می دهد:

فیبریلسیون مزمن دهلیز، کسر تخلیه ای بطن چپ > ۳۰٪، بزرگ شدن دهلیز چپ با قطر < ۵۰ میلی متر، مغایرت خودانگیخته اکوکاردیوگرافیک در دهلیز چپ، ویژگی های پاتولوژیک عروقی، رویدادهای نورولوژیک، بیش-انعقادپذیری (با تعریف زیر)، آنوریسم بطنی چپ یا راست، فقدان واکنش پلاکتی به آسپرین یا کلوییدوگرل و زنان گیرنده داروی جایگزین استروژن.

۳- جراحی قلب همزمان، شامل پیوند بای پس عروق کرونر، ترمیم دریچه میترا یا سه لته، تعویض آئورت صعودی و عمل ماز مجاز بود

در مطالعه پیش از عرضه اروپا، در مجموع ۱۸۴ دریچه قلب مصنوعی بر روی آئورت ۱۸۴ بیمار در ۱۱ مرکز کاشته شد. میانگین پی گیری ۲,۲ سال (در محدوده ۰ تا ۴,۰ سال) با مجموع ۴۱۱,۸ بیمار-سال بود. در موقعیت میترا، ۲۲۹ کاشت دریچه در ۲۲۹ بیمار در ۱۶ مرکز صورت گرفت. میانگین پی گیری میترا ۱,۸ سال (محدوده ۰ تا ۴,۵ سال) با مجموع ۴۱۷,۹ بیمار-سال بود.

در بیماران آئورت، در مجموع ۷ مرگ و میر در طی مطالعه رخ داد و ۲ مورد از آن مربوط به دریچه شناخته شد. علل مرگ و میر مربوط به دریچه آئورت، ترومبوآمبولی اولیه (۱ بیمار) و مرگ ناگهانی و غیرقابل توضیح (۱ بیمار) بود. در بیماران میترا، در مجموع ۱۸ مورد مرگ و میر در طی مطالعه رخ داد و ۳ مورد از آن مربوط به دریچه بود. علل مرگ و میر مربوط به دریچه میترا، خونریزی غیرکنترل شده اولیه (۱ بیمار) و مرگ ناگهانی و غیرقابل توضیح (۲ بیمار) بود.

۱-۱ رویدادهای ناخوشایند مشاهده شده

رویدادهای ناخوشایند گزارش شده در مطالعات بالینی در جدول ۳ و ۴ درج شده است

۲- مطالعات بالینی

۱-۲ کارآزمایی های پیش از عرضه

کارآزمایی های بالینی پیش از عرضه بر روی دریچه مصنوعی قلب On-X برای بررسی ایمنی و اثربخشی دریچه در تعویض دریچه آئورت و میترا طراحی شده است. بیماران نیازمند به تعویض دریچه مجرای آئورت قلب از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۰ در ۱۱ مرکز در یک مطالعه بین المللی چندمرکزی، آینده نگر و غیرتصادفی با کنترل های گذشته نگرانه ثبت نام شدند. بیمارانی که نیاز به تعویض دریچه مجرای میترا قلب داشتند، از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۱ در ۱۶ مرکز در یک مطالعه بین المللی چندمرکزی، آینده نگر و غیرتصادفی با کنترل های گذشته نگر ثبت نام شدند.

گروه آئورت شامل ۱۸۴ بیمار (۱۲۱ مرد و ۶۳ زن)، بین ۲۰ تا ۸۰ سال (میانگین ۶۰,۲ سال) بود. پی گیری تجمعی ۴۱۱,۸ بیمار-سال با میانگین پی گیری ۲,۲ سال (SD = ۰,۸ سال، محدوده ۰ تا ۴,۰ سال) بود. گروه میترا شامل ۲۲۹ بیمار (۸۶ مرد و ۱۴۳ زن)، بین ۲۱ تا ۷۸ سال (متوسط ۵۹,۲ سال) بود. پی گیری تجمعی ۴۱۷,۹ بیمار-سال با میانگین پی گیری ۱,۸ سال (SD = ۱,۳ سال، محدوده ۰ تا ۴,۵ سال) بود. داده های جمعیتی قبل از عمل و عمل جراحی در جداول ۵ و ۶ آمده است. نمودار ۱ تعداد بیمارانی که کاشت روی آن ها انجام شده است را در مقایسه با مدت پی گیری نشان می دهد. جدول ۷ اطلاعات ایمپلنت را براساس اندازه دریچه نشان می دهد، از جمله تعداد بیمارانی که کاشت روی آن ها انجام شده است و تعداد بیمار-سال.

زمان بندی پیگیری

بیماران با مراجعه حضوری به مراکز آزمایش در مقاطع زمانی ۳ ماه، ۶ ماه و ۱ سال پس از جراحی و سپس هر سال به مدت ۲ تا ۵ و حداکثر ۸ سال بعدی تحت پیگیری قرار گرفتند تا الزام FDA درباره ۸۰۰ بیمار-سال پیگیری برآورده شود. در جریان این مراجعات، الکتروکاردیوگرافی یا اکوکاردیوگرافی طبق پروتکل و بر اساس الزام بالینی انجام گرفت. همه بیماران تحت درمان با وارفارین با آزمایش هفتگی INR خانگی از طریق تلفن مرکزی یا پایگاه داده آنلاین تحت پیگیری قرار گرفتند. دوره پیگیری تا ۱ سپتامبر ۲۰۱۴ طول کشید و در ۹۸٪ بیماران کامل شد.

مدیریت INR

همه بیماران به طور تصادفی در منزل تحت پایش INR قرار گرفتند. کنترل INR با آزمایش هفتگی خانگی ادامه یافت و مقدار مصرف وارفارین در مراکز بالینی برای کمینه کردن میزان تغییر INR و بیشینه کردن زمان محدوده هدف INR تنظیم شد. سازگاری با پایش خانگی با تکرار آزمایش‌های ماهانه بررسی شد.

تحلیل آماری

آمار توصیفی، از جمله میانگین و انحراف معیار برای سنجش‌های عددی گزارش شد. عوارض نامطلوب زودهنگام آنهایی بودند که پیش از تصادفی سازی رخ دادند و به صورت درصد محاسبه شدند. نرخ رویداد نامطلوب خطی شده دیر هنگام (پس از تصادفی سازی) بر حسب درصد/بیمار-سال (pt-yr) بر اساس جمعیت ایمنی شامل همه بیمارانی که حداقل ۱ دوز داروی آزمایشی مصرف کرده بودند، محاسبه شد. منحنی‌های جدول عمر کاپلان-مایر (Kaplan-Meier) برای داده‌های زمان به رویداد، از نقطه تصادفی سازی تا نخستین رویداد محاسبه شد. این تحلیل‌ها با استفاده از نسخه ۹٫۲ نرم افزار آماری Statistical Analysis Systems (موسسه SAS، کری، کارولینای شمالی) انجام گرفت.

نتایج

از ژوئن ۲۰۰۶ تا اکتبر ۲۰۰۹، تعداد ۴۲۵ بیمار در بخش AVR پرخطر آزمایش PROACT ثبت نام کردند. از این ۴۲۵ بیمار، ۱۸۵ تن ۳ ماه پس از عمل به صورت تصادفی در گروه آزمایش و ۱۹۰ تن در گروه کنترل جای گرفتند. میانگین دوره پیگیری ۳٫۸۲ سال تا ۱ سپتامبر ۲۰۱۴ (برای گروه کنترل ۸۷۸٫۶ بیمار-سال و برای گروه آزمایش ۷۶۶٫۲ بیمار-سال) طول کشید. ۵۰ بیمار باقی مانده پیش از تصادفی سازی به دلایل زیر از آزمایش کنار گذاشته شدند: مرگ ($n = ۸$)، مستثنی شدن بر اساس رویداد نامطلوب طبق پروتکل ($n = ۱۰$)، جراحی متفاوت یا بدون جراحی ($n = ۱۴$)، انصراف بیمار یا پزشک ($n = ۱۱$)، مستثنی شدن بر اساس معیار پروتکل ($n = ۳$)، برون-کاشت ($n = ۱$) و ممکن نبودن پیگیری ($n = ۳$). میانگین سن در هنگام جراحی $۵۵٫۸ \pm ۱۲٫۰$ سال (محدوده، ۲۲ - ۸۵) برای گروه کنترل و $۵۴٫۱ \pm ۱۳٫۰$ سال (محدوده، ۲۰ - ۸۳) برای گروه آزمایش بود ($p = ۰٫۱۸۷$). گروه‌های آزمایش و کنترل، به ترتیب ۸۱٪ و ۸۰٪ از بیماران مرد بودند ($p = ۰٫۸۹۸$).

معیارهای محرومیت بیمار

معیارهای کلیدی محرومیت بیمار به صورت زیر بود:

۱- تعویض دریچه سمت راست

۲- تعویض دوگانه دریچه (آئورت و میترا)

۳- بیماران دچار اندوکاردیت فعال در زمان پیوند

۴- سابقه لخته‌گرفتگی تایید شده یا مشکوک یا لخته‌شدگی رخ داده یا برطرف شده در سال پیش از ثبت نام

۵- بیماران دچار وضعیت اضطراری

بیش-انعقادپذیری در بیماران AVR با آزمایش‌های خون زیر که پس از عمل و پیش از شروع مصرف وارفارین انجام می‌گیرد تعریف می‌شود: مقاومت فعال در برابر پروتئین C (جهش لیدئین عامل V)، جهش پروترومبین، فعالیت ضد ترومبین III، فعالیت پروتئین C، فعالیت عامل VIII و کاهش غلظت کلاسترول لیپوپروتئین. مقاومت در برابر آسپرین یا کلوییدوگرل در بیماران AVR از نتایج آزمایش بالینی تعیین شد: ۱۱-دهیدرو-ترومبوکسان B2 ادرار (بعداً به ترومبوکسان A2 خون تغییر یافت) برای آسپرین و انسداد P2Y12 برای کلوییدوگرل.

تصادفی سازی گروه‌های آزمایش و کنترل

همه بیماران وارفارین با INR هدف ۲٫۰ تا ۳٫۰ به اضافه روزانه ۸۱ میلی‌گرم آسپرین در ۳ ماه نخست پس از عمل دریافت کردند. در ۹۰ روز پس از عمل، تصادفی سازی با استفاده از الگوریتم تصادفی سازی مرسن-تویست (Mersenne Twister) از طریق ماژول تصادفی سازی آنلاین انجام گرفت.

گروه آزمایش: در ۳ ماه نخست پس از عمل، وارفارین در گروه INR هدف ۲٫۰ تا ۳٫۰، ۳٫۰ روزانه ۸۱ میلی‌گرم آسپرین مصرف شد. پس از ۳ ماه، مقدار مصرف وارفارین به INR هدف ۱٫۵ تا ۲٫۰ کاهش یافت و مصرف روزانه ۸۱ میلی‌گرم آسپرین ادامه یافت.

گروه کنترل: پس از عمل، وارفارین با مقدار INR هدف ۲٫۰ تا ۳٫۰، ۳٫۰ روزانه ۸۱ میلی‌گرم آسپرین در دوره آزمایش مصرف شد.

آن دسته از بیماران پروه آزمایش که دچار لخته‌گرفتگی شدند تحت درمان ضد انعقاد استاندارد (۲٫۰ - ۳٫۰ INR، به اضافه ۸۱ میلی‌گرم آسپرین/روز) قرار گرفتند، گر چه این بیماران با هدف درکان در گروه آزمایش باقی ماندند.

نقاط پایانی اولیه

نقاط پایانی اولیه عبارت بودند از خون‌ریزی شدید، خون‌ریزی جزئی، حمله ایسکمی موقت (TIA)، سکنه ایسکمی، لخته‌گرفتگی جلدی، ترومبوز دریچه، ترکیب این رویدادها، عمل دوباره، برون-کاشت و مرگ و میر با دلایل مختلف و مرتبط با دریچه.

نقاط پایانی ثانویه

نقاط پایانی ثانویه عبارت بودند از اندوکاردیت، خون‌کاو، کم‌خونی به دلیل از بین رفتن گلبول‌های قرمز، نشت اطراف دریچه، نارسایی ساختاری و غیرساختاری، رده عملکردی پس از عمل انجمن قلب نیویوک و همودینامیک اندوکاردیوگرافیک (شیب اوج، شیب میانه، ناحیه موثر دهانه و پس‌زنی دریچه).

نرخ رویدادهای لخته‌شدگی بین ۲ گروه ظاهراً مشابه بود. تفاوت رویدادهای خون‌ریزی بین ۲ گروه به میزان چشمگیری به نفع گروه آزمایش بود. همچنین، نرخ مرگ و میر بین ۲ گروه مشابه بود؛ نرخ رویدادهای دیگر ثانویه مربوط به دریچه که در «جدول ۱۱» ارایه نشده است، $1/pt-yr$ و بین ۲ گروه مشابه بود.

پیش از تصادفی‌سازی، ۴ بیمار در ۳۰ روز نخست و ۴ بیمار دیگر بین روزهای ۳۰ و ۹۰ مردند. ۴ مورد مرگ اولیه ناشی از شوک کاردیوژنیک، نارسایی چند-اندامی، نارسایی دو-بطنی و بسته شدن سرخرگ منجر به نارسایی کلیه بود که همگی ظرف ۲ روز پس از جراحی رخ داد. از ۴ مورد مرگ بازه زمانی ۳۰ تا ۹۰ روز پس از عمل، یکی ناگهانی و به دلیل نامشخص بود و ۳ مورد دیگر به دلیل اندوکاردیت جانهدستی، خون‌ریزی مغزی و آریتمی رخ داد.

پس از تصادفی‌سازی، وقوع مرگ ناگهانی در هر دو گروه (۳ مورد) مشابه بود. ۳ مورد مرگ ناشی از مشکل قلبی در گروه کنترل رخ داد و مرگ با این دلیل در گروه آزمایش رخ نداد. موارد مرگ مربوط به دریچه شامل ۲ مورد خون‌ریزی مغزی و ۱ مورد خون‌ریزی معده-روده در گروه کنترل و ۱ مورد سکته ایسکمی و ۱ مورد خون‌ریزی مغزی در گروه آزمایش بود. کارشناسان مستقل دلایل دیگر موارد مرگ دیرهنگام را که ۷ مورد در هر گروه بود، مرتبط با دریچه تشخیص ندادند.

ارزیابی کیفی عمل دوباره و برون‌کاشت مشخص کرد که انواع و دلایل عمل دوباره و برون‌کاشت در هر ۲ گروه مشابه بود. پیش از تصادفی‌سازی، رایج‌ترین عمل جراحی یافتن دلیل خون‌ریزی در محدوده زمان عمل بود که ۲۲ بار رخ داد (۵,۲٪ از ۴۲۵ بیمار یا حدود نیمی از همه موارد خون‌ریزی در محدوده زمان عمل). جاگذاری ضربان‌ساز جدید ظرف ۱۴ روز دومین عمل رایج بود و در ۱۹ بیمار (۴,۵٪ از ۴۲۵) رخ داد. دیگر اعمال زودهنگام به خون‌ریزی معده-روده، اندوکاردیت جانهدستی، سیم‌کشی دوباره جناغی و بارداری نهفته مربوط می‌شد که هر کدام یک بار رخ داد. پس از تصادفی‌سازی، اعمال دوباره مرتبط با دریچه به اندوکاردیت جانهدستی، نشت اطراف دریچه، ترومبوز، لخته‌بری جلدی، خون‌ریزی و پیوند قلب

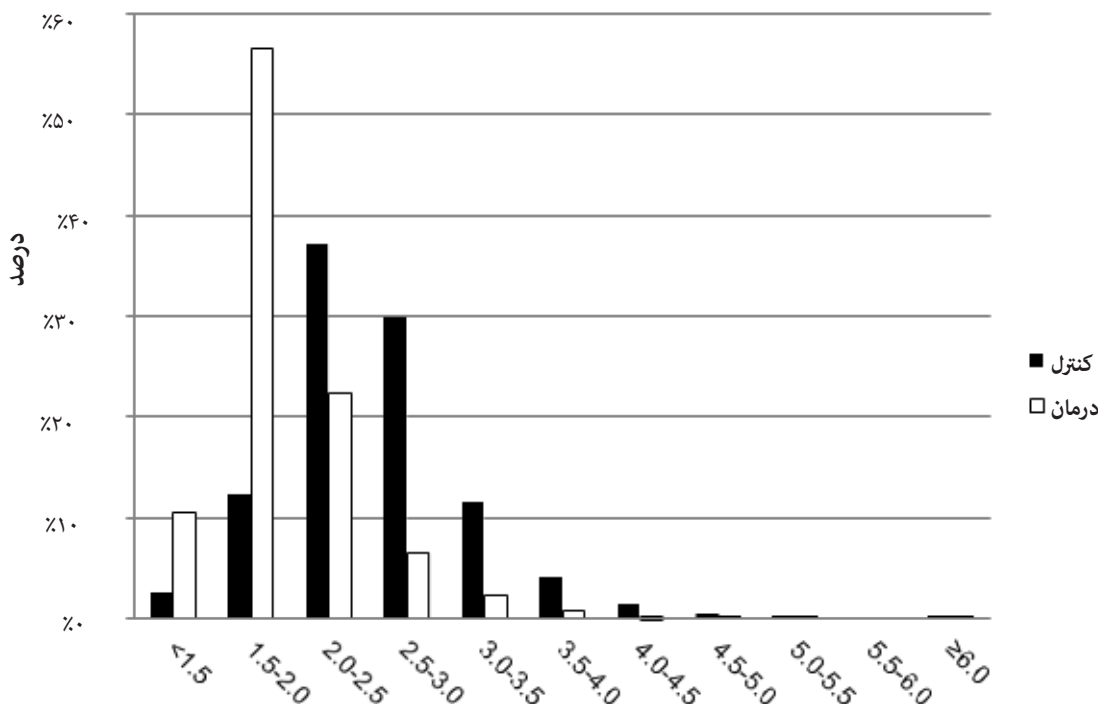
نتایج مقایسه بین این ۲ گروه برای ویژگی‌های پاتولوژیک بومی دریچه، ضایعه دریچه، طبقه‌بندی عملکردی انجمن قلب نیویورک، عوامل خطر بالینی و نتایج غیرعادی آزمایش‌های بالینی در «جدول ۱۰» ارایه شده است. تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد.

بیمار در صورتی دارای سازگاری کمینه محسوب می‌شود که فراوانی آزمایش او حداقل دو بار در ماه باشد. این مقدار حدود دو برابر میزان پایش INR رایج در مطب سرپایی بالینی است. بیمار در صورتی کاملاً سازگار محسوب می‌شود که فراوانی آزمایش او ماهانه ۲ - ۳ بار باشد. پایش آرمانی در منزل باید میانگین فاصله زمانی آزمایش‌ها را به ۷ روز برساند. در مطالعه جاری، فاصله زمانی میانگین بین آزمایش‌ها در هر دو گروه ۹ روز بود. بیش از ۸۰٪ بیماران دارای سازگاری کمینه با روال‌های پایش خانگی بودند، بیش از ۲۰٪ آنها دارای سازگاری آرمانی بودند و ۹۶٪ بیماران حداقل یک بار برای آزمایش خانگی اقدام کرده بودند. سرانجام، ۴٪ از بیماران پایش INR خانگی را نپذیرفتند و پایش آنها را پزشکان محلی در مراجعات بالینی بر عهده گرفتند. INR میانگین $1,89 \pm 0,49$ (میانگین ۱,۸۰) برای گروه آزمایش (هدف، ۱,۵ - ۲,۰) و $2,50 \pm 0,63$ (میانگین ۲,۴۰) برای گروه کنترل (هدف، ۲,۰ - ۳,۰) بود.

شکل ۱۷ توزیع ۱۷ سنجش INR بر حسب گروه را نشان می‌دهد و حاکی از حفظ شدن سطوح پایین INR در گروه آزمایش است. درصد سنجش INR در محدوده هدف ۶۴,۱٪ برای گروه آزمایش و ۷۰,۴٪ برای گروه کنترل بود. درصد درون-محدوده گروه آزمایش مشابه گروه کنترل بود، هر چند محدوده هدف گروه کنترل باریک‌تر بود. میانگین و میانه INR در هر دو گروه در محدوده هدف بود. درصد مقادیر $3,0 <$ یا $1,5 >$ در گروه کنترل ۱۷,۳٪ و در گروه آزمایش ۱۳,۵٪ بود.

نتایج رویدادهای نقطه پایانی اولیه در «جدول ۱۱» ارایه شده است. نرخهای خطی شده رویداد دیرهنگام نشان داد که گروه آزمایش نرخ رویداد کمتری را در زمینه خون‌ریزی شدید و جزئی تجربه کرده است.

شکل ۱۷. توزیع INR



کارآیی هدف» (OPC) نیز الزامی است که نتایج آن را در «جدول ۱۳» می‌بینید. این مطالعه در صورتی موفق تلقی می‌شد که نرخ رویداد OPC کمتر از دو برابر OPC متناظر باشد که در جدول دیده می‌شود.

مربوط می‌شد. به طور کلی، نرخ اعمال دوباره پس از تصادفی‌سازی $0.46\%/pt\text{-}yr$ برای گروه کنترل و $0.91\%/pt\text{-}yr$ برای گروه آزمایش بود و نرخ برون-کاشت 0.34% برای گروه کنترل و 0.91% برای گروه آزمایش بود. انواع و تعداد اعمال دوباره و برون-کاشت در دو گروه یکسان بود.

TIA به عنوان نقص نورولوژیک که ≥ 3 روز طول می‌کشد تعریف شد. هفت (۷) مورد TIA در گروه کنترل با میانگین 1.6 روز و 11 مورد در گروه آزمایش با میانگین 1 روز دیده شد. همه این موارد ناپیوستگی کوتاه-مدت، کرختی، ضعف یا مورمور شدن در بیمارانی که توموگرافی رایانه‌ای یا اسکن با تشدید مغناطیسی آنها ناهنجاری گردش خون یا سکته مغزی را نشان نمی‌داد، بود. هفت (۷) مورد سکته ایسکمی در گروه کنترل و 6 مورد در گروه آزمایش رخ داد. از این موارد، 3 مورد از گروه کنترل و 3 مورد از آزمایش ظرف 3 روز برطرف شد ولی نتایج توموگرافی رایانه‌ای و تصویربرداری با تشدید مغناطیسی مثبت بود. چهار (۴) بیمار گروه کنترل و 2 بیمار گروه آزمایش دچار نقص نورولوژیک دائم شدند و 1 بیمار گروه آزمایش دو روز پس از عمل بر اثر سکته درگذشت. وقوع لخته‌گرفتگی نورولوژیک در 2 گروه طبق «جدول ۱۱» مشابه بود.

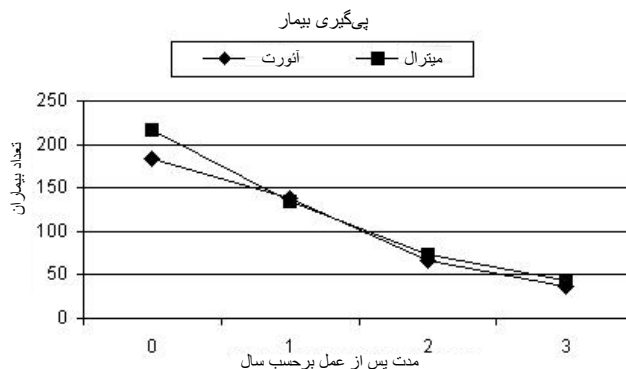
ترومبوز دریچه از نظر کیفیت از این نظر با لخته‌گرفتگی تفاوت داشت که هر 4 مورد ترومبوز دریچه در بیمارانی که مصرف وارفارین را بر خلاف نظر پزشک متوقف کرده بودند، رخ داد. این موارد با برون-کاشت دریچه (۱ کنترل و ۱ آزمایش)، 1 مورد لخته‌بری و 1 مورد برطرف شدن خودکار با مصرف دوباره وارفارین مدیریت شد. هر 4 بیمار بهبود یافتند.

از رویدادهای نقطه پایانی اولیه، مجموعاً در گروه‌های کنترل و آزمایش، 46 مورد خون‌ریزی شدید، 44 مورد خون‌ریزی جزئی، 13 مورد سکته ایسکمی و 18 مورد TIA بود. موارد خون‌ریزی شدید بعداً به 5 رویداد خون‌ریزی مغزی، 27 رویداد خون‌ریزی معده-روده، 3 هماتوم، 2 خون‌ریزی بینی و 9 مورد متفرقه تقسیم شدند. خون‌ریزی مغزی به 3 مورد مرگ و 2 مورد نقص دائم منجر شد. سکته ایسکمی به 1 مورد مرگ و 6 مورد نقص دائم منجر شد؛ 6 بیمار ظرف کمتر از 3 روز بهبود یافتند. در «جدول ۱۱» موارد مربوط به خون‌ریزی و مغز را در گروه‌های کنترل و آزمایش نشان می‌دهد.

برای آزمایش نظریه این مطالعه، تحلیل‌های همسطحی انجام گرفت که نتایج آن را در «جدول ۱۲» می‌بینید. این تحلیل‌ها ثابت می‌کند که گروه آزمایش با حاشیه همسطحی 1.5% همسطح گروه کنترل است. بر اساس پروتکل مقایسه با «معیارهای

نمودار ۱: پی‌گیری بیمار در طول زمان

بیمارانی که در پیچه آئورت برای آن‌ها کاشته شده است N = ۱۸۴
 پی‌گیری جمعی = ۴۱۱٫۸ بیمار-سال
 بیمارانی که ایمپلنت میترال برای آن‌ها کار گذاشته شده است N = ۲۲۹
 پی‌گیری جمعی = ۴۱۷٫۹ بیمار-سال



بیماران پی‌گیری شده، Nf	ترخیص	۱ سال پس از عمل	۲ سال پس از عمل	۳ سال پس از عمل
آئورت	۱۸۴	۱۲۸	۶۶	۳۷
میترال	۲۱۶	۱۲۴	۷۴	۴۴

جدول ۳: نرخ رویدادهای ناخوشایند مشاهده شده تعویض آئورت^۱

تمام بیمارانی که کاشت برای آن‌ها انجام شده است، N = ۱۸۴، پی‌گیری جمعی = ۴۱۱٫۸ بیمار-سال

عوارض	رویدادهای اولیه		رویدادهای بعدی ^۲		رهایی از رویداد ^۳ ، % [SE]	
	n	% (n/N) ^۴	n	%/pt-yr	۱ سال پس از عمل (n=۱۳۸)	۳ سال پس از عمل (n=۳۷)
مرگ‌ومیر (همه)	۴	۲٫۲%	۳	۰٫۷%	۱٫۱ [۱٫۱]	۱٫۵ [۱٫۵]
مرگ‌ومیر (مربوط به دریچه)	۱	۰٫۵%	۱	۰٫۲%	۰٫۵ [۰٫۵]	۰٫۹ [۰٫۹]
اندوکاردیت	۰	۰٫۰%	۲	۰٫۵%	۰٫۶ [۰٫۶]	۰٫۸ [۰٫۸]
خارج کردن دستگاه از بدن	۱	۰٫۵%	۲	۰٫۵%	۰٫۹ [۰٫۹]	۱٫۱ [۱٫۱]
همولیز ^۵	۰	۰٫۰%	۰	۰٫۰%	۰ [۰]	۰ [۰]
هموراژ ^۶ (همه)	۱	۰٫۵%	۳	۰٫۷%	۰٫۵ [۰٫۵]	۱٫۴ [۱٫۴]
خون‌ریزی (عمده)	۱	۰٫۵%	۱	۰٫۲%	۰ [۰]	۰٫۹ [۰٫۹]
نشت پریوالولار (همه)	۴	۲٫۲%	۳	۰٫۷%	۱٫۳ [۱٫۳]	۱٫۳ [۱٫۳]
نشت پریوالولار (عمده)	۱	۰٫۵%	۰	۰٫۰%	۰ [۰]	۰ [۰]
نقص عمل‌کرد غیرساختاری دریچه	۰	۰٫۰%	۰	۰٫۰%	۰ [۰]	۰ [۰]
عمل مجدد (مرتبط با دریچه)	۲	۱٫۱%	۳	۰٫۷%	۱٫۱ [۱٫۱]	۱٫۲ [۱٫۲]
نقص عمل‌کرد در ساختار دریچه	۰	۰٫۰%	۰	۰٫۰%	۰ [۰]	۰ [۰]
لخته‌گرفتنگی	۱	۰٫۵%	۷	۱٫۷%	۱٫۱ [۱٫۱]	۲٫۵ [۲٫۵]
ترومبوز	۰	۰٫۰%	۰	۰٫۰%	۰ [۰]	۰ [۰]

نکات:

- ۱- داده‌ها شامل نتایج تعویض مجدد دریچه نمی‌شوند.
- ۲- رویدادهای بعدی به صورت نرخ‌های خطی براساس کل سال‌های بیمار محاسبه شده است.
- ۳- رهایی از رویداد بر اساس روش Kaplan-Meier محاسبه شده است. SE = خطای استاندارد.
- ۴- n = تعداد بیماران در هر گروه؛ N = تعداد کل بیماران مورد مطالعه.
- ۵- مطالعات خون انجام شده در یک آزمایشگاه هسته‌ای نشان داد که دریچه باعث سطح پایینی از جریان کامل خون‌کافت می‌شود که با نمونه افزایش SLDH با میانگینی در محدوده طبیعی، کاهش هاپتوگلوبین به کم‌تر از سطح نرمال در ۶۹٪ تعویض دریچه آئورت (AVR) و ۶۵٪ تعویض دریچه میترال (MVR) در ۱ سال و تمام آنالیت‌های دیگر در محدوده طبیعی می‌شود.
- ۶- عوامل ضدانعقاد استفاده شده گزارش شده است. نسبت عادی بین‌المللی هدف ۲٫۵ تا ۳٫۵ در AVR و ۳٫۰ تا ۴٫۵ در MVR بود.

جدول ۴: نرخ‌های مربوط به رویدادهای ناخوشایند تعویض میترا^۱

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۲۲۹، پی‌گیری تجمعی = ۴۱۷,۹ بیمار-سال

عوارض	رویدادهای اولیه		رویدادهای بعدی ^۲		رهایی از رویداد ^۳ , [SE] %	
	n	% (n/N) ^۴	n	%/pt-yr	۱ سال پس از عمل (n=۱۳۴)	۳ سال پس از عمل (n=۴۴)
مرگ‌ومیر (همه)	۹	۳,۹%	۹	۲,۲%	۹۵,۴ [۱,۴]	۸۹,۲ [۲,۷]
مرگ‌ومیر (مربوط به دریچه)	۱	۰,۴%	۲	۰,۵%	۹۹,۵ [۰,۵]	۹۷,۲ [۱,۷]
اندوکاردیت	۰	۰,۰%	۳	۰,۷%	۹۹,۰ [۰,۷]	۹۹,۰ [۰,۷]
خارج‌کردن دستگاه از بدن	۱	۰,۴%	۳	۰,۷%	۹۸,۰ [۱,۰]	۹۸,۰ [۱,۰]
همولیز ^۵	۰	۰,۰%	۰	۰,۰%	۱۰۰,۰ [۰]	۱۰۰,۰ [۰]
هموراژ ^۶ (همه)	۴	۱,۸%	۶	۱,۴%	۹۶,۴ [۱,۳]	۹۶,۴ [۲,۰]
خون‌ریزی (عمده)	۴	۱,۸%	۲	۰,۵%	۹۷,۰ [۱,۲]	۹۷,۰ [۱,۲]
نشت پریوالار (همه)	۲	۰,۹%	۳	۰,۷%	۹۸,۰ [۱,۰]	۹۷,۱ [۱,۲]
نشت پریوالار (عمده)	۱	۰,۴%	۱	۰,۲%	۹۹,۴ [۰,۶]	۹۹,۴ [۰,۶]
نقص عمل‌کرد غیرساختاری دریچه	۰	۰,۰%	۱	۰,۲%	۱۰۰,۰ [۰]	۹۹,۱ [۰,۹]
عمل مجدد (مرتبط با دریچه)	۳	۱,۳%	۵	۱,۲%	۹۷,۰ [۱,۲]	۹۷,۰ [۱,۲]
نقص عمل‌کرد در ساختار دریچه	۰	۰,۰%	۰	۰,۰%	۱۰۰,۰ [۰]	۱۰۰,۰ [۰]
لخته‌گرفتنی	۲	۰,۹%	۷	۱,۷%	۹۷,۰ [۱,۲]	۹۶,۳ [۱,۴]
ترومبوز	۰	۰,۰%	۰	۰,۰%	۱۰۰,۰ [۰]	۱۰۰,۰ [۰]

نکات:

- ۱- داده‌ها شامل نتایج تعویض مجدد دریچه نمی‌شوند.
- ۲- رویدادهای بعدی به‌صورت نرخ‌های خطی براساس کل سال‌های بیمار محاسبه شده است.
- ۳- رهایی از رویداد بر اساس روش Kaplan-Meier محاسبه شده است. SE = خطای استاندارد.
- ۴- n = تعداد بیماران در هر گروه؛ N = تعداد کل بیماران مورد مطالعه.
- ۵- مطالعات خون انجام‌شده در یک آزمایشگاه هسته‌ای نشان داد که دریچه باعث سطح پایینی از جریان کامل خون‌کافت می‌شود که با نمونه افزایش SLDH با میانگینی در محدوده طبیعی، کاهش هاپتوگلوبین به کم‌تر از سطح نرمال در AVR ۶۹٪ و MVR ۶۵٪ در ۱ سال و تمام آنالیت‌های دیگر در محدوده طبیعی می‌شود.
- ۶- عوامل ضدانعقاد استفاده‌شده گزارش شده است. نسبت عادی بین‌المللی هدف ۲,۵ تا ۳,۵ در AVR و ۳,۰ تا ۴,۵ در MVR بود.

جدول ۵: آمار جمعیت بیمار قبل از عمل جراحی

آمار جمعیت بیمار قبل از عمل جراحی میترا

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۲۲۹.

پی‌گیری تجمعی = ۴۱۷,۹ بیمار-سال

مشخصه بیمار	N	% (n/N) ^۱
سن در ایمپلنت برحسب سال		۵۹,۲ ± ۱۰,۶
جنسیت:		
• مرد	۸۶	۳۷,۶%
• زن	۱۴۳	۶۲,۴%
رده NYHA:		
I •	۵	۲,۲%
II •	۶۸	۲۹,۷%
III •	۱۳۴	۵۸,۵%
IV •	۱۸	۷,۹%
• نامشخص	۴	۱,۷%
زخم دریچه:		
• تنگی مجرا	۳۹	۱۲,۷%
• نارسایی	۱۱۱	۴۸,۵%
• مختلط	۸۷	۳۸,۰%
• سایر	۲	۰,۹%

نکات: ۱. n = تعداد بیماران در هر گروه؛ N = تعداد کل بیماران مورد مطالعه.

آمار جمعیت بیمار قبل از عمل جراحی آئورت

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۱۸۴.

پی‌گیری تجمعی = ۴۱۱,۸ بیمار-سال

مشخصه بیمار	N	% (n/N) ^۱
سن در ایمپلنت برحسب سال		۶۰,۲ ± ۸,۴
جنسیت:		
• مرد	۱۲۱	۶۵,۸%
• زن	۶۳	۳۴,۲%
رده NYHA:		
I •	۹	۴,۹%
II •	۹۱	۴۹,۵%
III •	۷۹	۴۲,۹%
IV •	۵	۲,۷%
• نامشخص	۰	۰,۰%
زخم دریچه:		
• تنگی مجرا	۸۶	۴۶,۷%
• نارسایی	۳۹	۲۱,۲%
• مختلط	۵۹	۳۲,۱%
• سایر	۰	۰,۰%

نکات: ۱. n = تعداد بیماران در هر گروه؛ N = تعداد کل بیماران مورد مطالعه.

جدول ۶: آمار عملیاتی جمعیت بیمار^۱

آمار عملیاتی جمعیت بیمار آنورت

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۱۸۴، پی‌گیری تجمعی = ۴۱۱،۸ بیمار-سال

متغیر	دسته ^۱	n	% (n/N)2
سبب‌شناسی ^۲	آهک‌ساز	۹۲	۵۰،۰٪
	دژنراتیو	۵۱	۲۷،۷٪
	روماتیسمی	۲۴	۱۳،۰٪
	مادرزادی	۱۸	۹،۸٪
	اندوکاردیت	۸	۴،۴٪
	نقص عمل‌کرد دریچه مصنوعی	۰	۰،۰٪
روش‌های همراه ^۳	سایر	۶	۳،۳٪
	هیچ کدام	۱۴۱	۷۶،۷٪
	پیوند با‌ای‌پس عروق کرونری	۲۱	۱۱،۴٪
	میوتومی	۱۰	۵،۴٪
	تعمیر میترال	۵	۲،۷٪
	تعمیر یا تعویض آنورت	۴	۲،۲٪
	تعمیر تری‌کوسپید	۱	۰،۵٪
	پل عضلانی	۱	۰،۵٪
	تعویض تری‌کوسپید	۰	۰،۰٪
	خارج‌کردن حلقه آنالوپلاستی	۰	۰،۰٪
شرایط از قبل موجود ^۳	سایر	۰	۰،۰٪
	فشار خون سیستمی	۹۰	۴۸،۹٪
	هیپرلیپیدمی	۸۳	۴۵،۱٪
	آنژین	۴۲	۲۲،۸٪
	بیماری عروق کرونر	۴۲	۲۲،۸٪
	دیابت ملیتوس	۳۳	۱۷،۹٪
	آریتمی دهلیزی	۲۵	۱۳،۶٪
	نقص عمل‌کرد بطن چپ	۲۳	۱۲،۵٪
	نارسایی‌های تراکمی قلب	۲۲	۱۲،۰٪
	آنفارکتوس میوکاردیال	۱۲	۶،۵٪
اندازه دریچه	سایر	۲۷	۱۴،۸٪
	۱۹ میلی‌متر	۱۷	۹،۲٪
	۲۱ میلی‌متر	۲۵	۱۳،۰٪
	۲۳ میلی‌متر	۷۰	۳۸،۰٪
	۲۵ میلی‌متر	۳۸	۲۰،۶٪
	۲۷/۲۹ میلی‌متر	۲۴	۱۳،۰٪
	۲۷ میلی‌متر	۱۸	۹،۸٪
	اندوکاردیت	۸	۴،۴٪
	مادرزادی	۴	۲،۲٪
	نقص عمل‌کرد دریچه مصنوعی	۰	۰،۰٪
متغیر	سبب‌شناسی ^۲	۲۴	۱۳،۰٪
	دژنراتیو	۵۱	۲۷،۷٪
	آهک‌ساز	۲۴	۱۳،۰٪
	اندوکاردیت	۱۸	۹،۸٪
	نقص عمل‌کرد دریچه مصنوعی	۶	۳،۳٪
	مادرزادی	۴	۲،۲٪
	سایر	۲۸	۱۵،۶٪
	روش‌های همراه ^۳	۱۳۰	۷۰،۸٪
	هیچ کدام	۱۲۰	۶۵،۸٪
	پیوند با‌ای‌پس عروق کرونری	۴۴	۲۳،۲٪
تعمیر تری‌کوسپید	۲۲	۱۱،۹٪	
بسته‌شدن آپاندیس دهلیزی	۱۲	۶،۵٪	
تعمیر میترال	۱۲	۶،۵٪	
روش ماز	۱۲	۶،۵٪	
بسته‌شدن نقص جداری	۸	۴،۳٪	
تعمیر آنوریسم بطنی	۳	۱،۶٪	
افزایش حجم عضلات	۲	۱،۱٪	
تعویض تری‌کوسپید	۱	۰،۵٪	
خارج‌کردن حلقه آنالوپلاستی	۱	۰،۵٪	
شرایط از قبل موجود ^۳	سایر	۱۳۷	۷۴،۳٪
	آریتمی دهلیزی	۱۰۸	۵۹،۳٪
	فشار خون ریوی	۸۸	۴۶،۸٪
	فشار خون سیستمی	۸۸	۴۶،۸٪
	هیپرلیپیدمی	۸۰	۴۳،۶٪
	نارسایی‌های تراکمی قلب	۷۷	۴۱،۱٪
	سایر	۶۷	۳۶،۰٪
	بیماری عروق کرونر	۶۴	۳۴،۲٪
	سیگار کشیدن	۴۷	۲۵،۰٪
	نقص عمل‌کرد بطن چپ	۴۳	۲۳،۰٪
تصادف مغزی-عروقی	۴۰	۲۱،۷٪	
دیابت ملیتوس	۳۸	۲۰،۶٪	
آنژین	۳۰	۱۶،۳٪	
آنفارکتوس میوکاردیال	۲۷	۱۴،۷٪	
پرکاری تیروئید	۲۵	۱۳،۰٪	
بیماری مزمن انسداد ریه	۱۸	۹،۸٪	
اندوکاردیت	۱۸	۹،۸٪	
زخم معده	۱۳	۷،۰٪	
نارسایی مزمن کلیه	۱۲	۶،۵٪	
بیماری شریان کاروتید	۱۰	۵،۴٪	
پیوند با‌ای‌پس عروق کرونری	۱۰	۵،۴٪	
سرطان	۹	۴،۹٪	
تعویض دریچه میترال قلبی	۸	۴،۳٪	
کاردیومیوپاتی	۶	۳،۲٪	
ایمپلنت ضربان‌ساز	۳۳	۱۷،۴٪	
۲۵ میلی‌متر	۱۳۱	۶۵،۲٪	
۲۷/۲۹ میلی‌متر	۶۵	۳۲،۴٪	

دموگرافی عملیاتی بیمار میترال

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۲۲۹، پی‌گیری تجمعی = ۴۱۷،۹ بیمار-سال

متغیر	دسته ^۱	N	% (n/N)2
سبب‌شناسی ^۲	آهک‌ساز	۹۲	۵۰،۰٪
	دژنراتیو	۵۱	۲۷،۷٪
	روماتیسمی	۲۴	۱۳،۰٪
	مادرزادی	۱۸	۹،۸٪
	اندوکاردیت	۸	۴،۴٪
	نقص عمل‌کرد دریچه مصنوعی	۰	۰،۰٪
روش‌های همراه ^۳	سایر	۶	۳،۳٪
	هیچ کدام	۱۴۱	۷۶،۷٪
	پیوند با‌ای‌پس عروق کرونری	۲۱	۱۱،۴٪
	میوتومی	۱۰	۵،۴٪
	تعمیر میترال	۵	۲،۷٪
	تعمیر یا تعویض آنورت	۴	۲،۲٪
	تعمیر تری‌کوسپید	۱	۰،۵٪
	پل عضلانی	۱	۰،۵٪
	تعویض تری‌کوسپید	۰	۰،۰٪
	خارج‌کردن حلقه آنالوپلاستی	۰	۰،۰٪
شرایط از قبل موجود ^۳	سایر	۰	۰،۰٪
	فشار خون سیستمی	۹۰	۴۸،۹٪
	هیپرلیپیدمی	۸۳	۴۵،۱٪
	آنژین	۴۲	۲۲،۸٪
	بیماری عروق کرونر	۴۲	۲۲،۸٪
	دیابت ملیتوس	۳۳	۱۷،۹٪
	آریتمی دهلیزی	۲۵	۱۳،۶٪
	نقص عمل‌کرد بطن چپ	۲۳	۱۲،۵٪
	نارسایی‌های تراکمی قلب	۲۲	۱۲،۰٪
	آنفارکتوس میوکاردیال	۱۲	۶،۵٪
اندازه دریچه	سایر	۲۷	۱۴،۸٪
	۱۹ میلی‌متر	۱۷	۹،۲٪
	۲۱ میلی‌متر	۲۵	۱۳،۰٪
	۲۳ میلی‌متر	۷۰	۳۸،۰٪
	۲۵ میلی‌متر	۳۸	۲۰،۶٪
	۲۷/۲۹ میلی‌متر	۲۴	۱۳،۰٪
	۲۷ میلی‌متر	۱۸	۹،۸٪
	اندوکاردیت	۸	۴،۴٪
	مادرزادی	۴	۲،۲٪
	نقص عمل‌کرد دریچه مصنوعی	۰	۰،۰٪
متغیر	سبب‌شناسی ^۲	۲۴	۱۳،۰٪
	دژنراتیو	۵۱	۲۷،۷٪
	آهک‌ساز	۲۴	۱۳،۰٪
	اندوکاردیت	۱۸	۹،۸٪
	نقص عمل‌کرد دریچه مصنوعی	۶	۳،۳٪
	مادرزادی	۴	۲،۲٪
	سایر	۲۸	۱۵،۶٪
	روش‌های همراه ^۳	۱۳۰	۷۰،۸٪
	هیچ کدام	۱۲۰	۶۵،۸٪
	پیوند با‌ای‌پس عروق کرونری	۴۴	۲۳،۲٪
تعمیر تری‌کوسپید	۲۲	۱۱،۹٪	
بسته‌شدن آپاندیس دهلیزی	۱۲	۶،۵٪	
تعمیر میترال	۱۲	۶،۵٪	
روش ماز	۱۲	۶،۵٪	
بسته‌شدن نقص جداری	۸	۴،۳٪	
تعمیر آنوریسم بطنی	۳	۱،۶٪	
افزایش حجم عضلات	۲	۱،۱٪	
تعویض تری‌کوسپید	۱	۰،۵٪	
خارج‌کردن حلقه آنالوپلاستی	۱	۰،۵٪	

نکات:

- ۱- به ترتیب فراوانی وقوع، به‌جز اندازه دریچه.
- ۲- n = تعداد بیماران در هر گروه؛ N = تعداد کل بیماران مورد مطالعه.
- ۳- ممکن است بیش از یک مورد برای هر بیمار باشد.

جدول ۷: تعداد کاشت و سال براساس اندازه دریچه

تعداد بیمارانی که دریچه آئورت برای آن‌ها کاشته شده است و تعداد بیمار-سال براساس اندازه دریچه

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۱۸۴.

پی‌گیری تجمعی = ۴۱۱٫۸ بیمار-سال

مجموع	تعداد براساس اندازه دریچه				
	۲۷/۲۹ میلی‌متر	۲۵ میلی‌متر	۲۳ میلی‌متر	۲۱ میلی‌متر	۱۹ میلی‌متر
۱۸۴	۲۴	۳۸	۷۰	۳۵	۱۷
۴۱۱٫۸	۵۵٫۳	۸۵٫۹	۱۵۱٫۵	۸۲٫۲	۳۶٫۹

تعداد بیمارانی که دریچه میترال برای آن‌ها کاشته شده است و تعداد بیمار-سال براساس اندازه دریچه

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۲۲۹.

پی‌گیری تجمعی = ۴۱۷٫۹ بیمار-سال

مجموع	تعداد براساس اندازه دریچه			
	۳۱/۳۳ میلی‌متر	۲۷/۲۹ میلی‌متر	۲۵ میلی‌متر	۲۳ میلی‌متر
۲۲۹	۶۵	۱۳۱	۳۳	
۴۱۷٫۹	۱۱۸٫۶	۲۳۹٫۱	۶۰٫۲	

جدول ۸: نتیجه کارآیی دریچه

نتایج کارآیی آئورت، طبقه‌بندی عمل‌کردی انجمن قلب نیویورک (NYHA) ^۱

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۱۸۴.

پی‌گیری تجمعی = ۴۱۱٫۸ بیمار-سال

ارزیابی پس از عمل						ارزیابی قبل از عمل (Nd = ۱۸۴)		رده NYHA
سال ۳ Nf = ۳۷, (Nd = ۳۶ (ماه ۳۴-۳۸)		سال ۲ Nf = ۶۶, (Nd = ۶۶ (ماه ۲۲-۲۶)		سال ۱ Nf = ۱۳۸, (Nd = ۱۲۹ (ماه ۱۴-۱۰))		%	N ^۲	
% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	N ^۲	
۵۵٫۶	۲۰	۷۲٫۷	۴۸	۶۴٫۳	۸۳	۴۰٫۹	۹	I
۲۷٫۸	۱۰	۱۸٫۲	۱۲	۲۷٫۱	۳۵	۴۹٫۵	۹۱	II
۱۱٫۱	۴	۹٫۱	۶	۳٫۱	۴	۴۲٫۹	۷۹	III
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۲٫۷	۵	IV
۵٫۶	۲	۰	۰	۵٫۴	۷	۰	۰	نامشخص ^۱
N/A	۱	N/A	۰	N/A	۹	N/A	۰	چالفتاده ^۲

نکات:

- ۱- داده‌ها شامل نتایج تعویض مجدد دریچه نمی‌شوند.
- ۲- Nf = تعداد بیمارانی که پی‌گیری شده (از نمودار ۱ بازخوانی شده است)؛ Nd = تعداد بیمارانی که داده‌های NYHA برای آن‌ها جمع‌آوری شده است (شامل موارد مفقود شده نیست).
- ۳- n = تعداد بیمارانی در هر دسته.
- ۴- نامعین بدان معنی است که داده‌ها جمع‌آوری شده‌اند، اما تعیین کلاس در طی امتحان امکان‌پذیر نیست.
- ۵- مفقود شده به اختلاف بین تعداد بیمارانی که پی‌گیری شده، Nf و تعداد بیمارانی که داده‌های NYHA برای آن‌ها جمع‌آوری شده است، Nd اشاره می‌کند.

نتایج کارآیی میترال، طبقه‌بندی عمل‌کردی انجمن قلب نیویورک (NYHA) ^۱

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۲۲۹.

پی‌گیری تجمعی = ۴۱۷٫۹ بیمار-سال

ارزیابی پس از عمل						ارزیابی قبل از عمل (Nd = ۲۲۹)		رده NYHA
سال ۳ Nf = ۴۴, (Nd = ۴۲ (ماه ۳۴-۳۸)		سال ۲ Nf = ۷۴, (Nd = ۶۹ (ماه ۲۲-۲۶)		سال ۱ Nf = ۱۳۴, (Nd = ۱۲۷ (ماه ۱۴-۱۰))		%	n ^۲	
% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n ^۲	
۳۳٫۳	۱۴	۵۰٫۷	۳۵	۶۶٫۹	۸۵	۲۰٫۲	۵	I
۵۲٫۴	۲۲	۳۴٫۸	۲۴	۲۲٫۸	۲۹	۳۹٫۷	۶۸	II
۱۴٫۳	۶	۷٫۲	۵	۳٫۹	۵	۵۸٫۵	۱۳۴	III
۰	۰	۱٫۴	۱	۰	۰	۷٫۹	۱۸	IV
۰	۰	۵٫۸	۴	۶٫۳	۸	۱٫۷	۴	نامشخص ^۱
N/A	۲	N/A	۵	N/A	۷	N/A	۰	چالفتاده ^۲

نکات:

- ۱- داده‌ها شامل نتایج تعویض مجدد دریچه نمی‌شوند.
- ۲- Nf = تعداد بیمارانی که پی‌گیری شده (از نمودار ۱ بازخوانی شده است)؛ Nd = تعداد بیمارانی که داده‌های NYHA برای آن‌ها جمع‌آوری شده است (شامل موارد مفقود شده نیست).
- ۳- n = تعداد بیمارانی در هر دسته.
- ۴- نامعین بدان معنی است که داده‌ها جمع‌آوری شده‌اند، اما تعیین کلاس در طی امتحان امکان‌پذیر نیست.
- ۵- مفقود شده به اختلاف بین تعداد بیمارانی که پی‌گیری شده، Nf و تعداد بیمارانی که داده‌های NYHA برای آن‌ها جمع‌آوری شده است، Nd اشاره می‌کند.

جدول ۹: نتایج کارآیی، نتایج همودینامیک

نتایج کارآیی، نتایج همودینامیک آئورت^۱

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۱۸۴، پی‌گیری تجمعی = ۴۱۱،۸ بیمار-سال

نتایج کارآیی، نتایج همودینامیک میترال^۱

همه بیمارانی که ایمپلنت برای آن‌ها کار گذاشته شده است، N = ۲۲۹، پی‌گیری تجمعی = ۴۱۷،۹ بیمار-سال

نتایج براساس اندازه دریچه						پارامتر همودینامیک	
۳۱/۲۳ میلی‌متر		۲۷/۲۹ میلی‌متر		۲۵ میلی‌متر			
بلافاصله پس از عمل (> ۳۰ روز)، N _i ^۱ = ۲۱۶							
گردیدان متوسط ^۲		N _d = ۵۹		N _d = ۱۱۷		N _d = ۳۱	
میانگین ± SD		۴،۵ ± ۲،۲		۴،۳ ± ۱،۶		۴،۳ ± ۱،۳	
محدافل، حداکثر		۱۱،۷، ۱،۰		۱،۰، ۱،۳		۷،۵، ۱،۷	
EOA ^۵		N _d = ۵۳		N _d = ۹۷		N _d = ۲۵	
میانگین ± SD		۲،۲ ± ۰،۸		۲،۳ ± ۰،۶		۲،۳ ± ۰،۸	
محدافل، حداکثر		۴،۴، ۰،۸		۴،۳، ۱،۰		۴،۲، ۰،۹	
پس‌زنی ^۶		N _d = ۵۶		N _d = ۱۰۴		N _d = ۲۸	
%		N		%		N	
(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)	
۰،۰		۴۰		۷۳		۳۰	
۲-۱+		۱۶		۲۵		۴	
+۳		۰		۰		۰	
+۴		۰		۰		۰	
مدر دسترس نیست		۰		۶		۴	
۱ سال پس از عمل، N _i = ۱۲۴							
گردیدان متوسط		N _d = ۳۰		N _d = ۷۹		N _d = ۱۸	
میانگین ± SD		۴،۰ ± ۱،۵		۴،۴ ± ۱،۸		۳،۷ ± ۲،۰	
محدافل، حداکثر		۷،۱، ۲،۰		۱،۰، ۱،۷		۷،۵، ۱،۷	
EOA		N _d = ۲۸		N _d = ۷۰		N _d = ۱۵	
میانگین ± SD		۲،۱ ± ۰،۶		۲،۱ ± ۰،۶		۲،۱ ± ۰،۶	
محدافل، حداکثر		۴،۳، ۱،۴		۴،۰، ۰،۹		۳،۱، ۱،۳	
پس‌زنی		N _d = ۲۹		N _d = ۶۶		N _d = ۱۵	
%		N		%		N	
(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)	
۰،۰		۲۳		۵۳		۱۱	
۲-۱+		۶		۱۱		۳	
+۳		۰		۱		۱	
+۴		۰		۰		۰	
مدر دسترس نیست		۰		۱		۰	

نتایج براساس اندازه دریچه						پارامتر همودینامیک	
۲۷/۲۹ میلی‌متر		۲۵ میلی‌متر		۲۳ میلی‌متر		۱۹ میلی‌متر	
بلافاصله پس از عمل (> ۳۰ روز)، N _i ^۱ = ۱۸۴							
گردیدان متوسط ^۲		N _d = ۲۰		N _d = ۳۳		N _d = ۵۸	
میانگین ± SD		۶،۱ ± ۲،۹		۷،۵ ± ۳،۸		۸،۴ ± ۴،۳	
محدافل، حداکثر		۱۱،۵، ۱،۰		۱۸،۶، ۲،۱		۲۶،۴، ۲،۰	
EOA ^۵		N _d = ۲۰		N _d = ۳۳		N _d = ۵۷	
میانگین ± SD		۳،۸ ± ۰،۴		۰،۸ ± ۲،۵		۲،۱ ± ۰،۵	
محدافل، حداکثر		۳،۵، ۱،۹		۴،۳، ۰،۹		۲،۶، ۱،۰	
پس‌زنی ^۶		N _d = ۲۴		N _d = ۳۸		N _d = ۷۲	
%		n		%		n	
(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)	
۰،۰		۹		۱۹		۱۴	
۲-۱+		۱۳		۱۹		۲۵	
+۳		۰		۰		۰	
+۴		۰		۰		۰	
مدر دسترس نیست		۰		۰		۱	
۱ سال پس از عمل، N _i = ۱۳۸							
گردیدان متوسط		N _d = ۱۶		N _d = ۲۴		N _d = ۵۵	
میانگین ± SD		۵،۶ ± ۲،۹		۳،۷ ± ۲،۲		۶،۶ ± ۳،۰	
محدافل، حداکثر		۱۰،۸، ۱،۰		۱۱،۳، ۰،۵		۱۶،۰، ۲،۰	
EOA		N _d = ۱۶		N _d = ۲۵		N _d = ۵۴	
میانگین ± SD		۲،۸ ± ۰،۶		۲،۸ ± ۰،۸		۲،۳ ± ۰،۶	
محدافل، حداکثر		۴،۱، ۲،۰		۴،۳، ۰،۸		۴،۱، ۱،۰	
پس‌زنی		N _d = ۲۱		N _d = ۳۰		N _d = ۶۰	
%		n		%		n	
(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)	
۰،۰		۵		۱۲		۲۴	
۲-۱+		۱۵		۱۶		۳۳	
+۳		۱		۲		۲	
+۴		۰		۰		۰	
مدر دسترس نیست		۰		۰		۱	
۱ < سال پس از عمل، N _i = ۱۰۳ (مجموع ۲ سال (۶۶) و ۳ سال (۳۷) پی‌گیری)							
گردیدان متوسط		N _d = ۱۸		N _d = ۳۰		N _d = ۶۱	
میانگین ± SD		۵،۵ ± ۳،۰		۴،۲ ± ۲،۵		۶،۶ ± ۳،۱	
محدافل، حداکثر		۱۰،۸، ۱،۰		۱۳،۸، ۰،۸		۱۴،۱، ۲،۰	
EOA		N _d = ۱۸		N _d = ۳۱		N _d = ۶۰	
میانگین ± SD		۲،۹ ± ۰،۸		۲،۷ ± ۰،۸		۲،۲ ± ۰،۷	
محدافل، حداکثر		۴،۳، ۲،۰		۴،۲، ۰،۸		۴،۷، ۱،۴	
پس‌زنی		N _d = ۲۵		N _d = ۳۶		N _d = ۶۸	
%		n		%		n	
(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)		(n/N _d)	
۰،۰		۷		۱۷		۲۷	
۲-۱+		۱۷		۱۶		۳۷	
+۳		۱		۲		۳	
+۴		۰		۱		۰	
مدر دسترس نیست		۰		۰		۱	

نکات:

- ارزیابی‌های همودینامیک با استفاده از اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک (TTE) و در برخی موارد، اکوکاردیوگرافی ترانس‌آزوفازیال (TEE) انجام شد. داده‌ها شامل نتایج به‌دست آمده از دوبار تعویض دریچه می‌باشد.
- N_i = تعداد بیمارانی که پی‌گیری شده‌اند (از نمودار ۱ بازنویسی شده است).
- شیب میانگین نشان‌دهنده افت فشار اندازه‌گیری شده در عرض دریچه برحسب میلی‌متر Hg است.
- N_d = تعداد بیمارانی که داده‌های همودینامیک برای آن‌ها جمع‌آوری شده است.
- EOA = محدوده دهانه موثر اندازه‌گیری شده برحسب سانتی‌متر مربع.
- پس‌زنی نشان‌دهنده برگشت خون به علت نشت طبیعی و نشت پرولولار است؛ ۰ = هیچ‌کدام، +۱ = ملایم، +۲ = متوسط، +۳ = متوسط/شدید، +۴ = شدید.
- n = تعداد بیماران در هر دسته.

جدول ۱۱: نرخ رویداد نامطلوب دیر هنگام خطی شده پس از تصادفی سازی برای گروه AVR پر-خطر

آزمایش (pt-yr=۷۶۶,۲) (INR ۱,۵ - ۲,۰)		کنترل (pt-yr=۸۷۸,۶) (INR ۲,۰ - ۳,۰)		رویداد
نرخ (%/pt-yr)	N	نرخ (%/pt-yr)	N	
۱,۵۷	۱۲	۳,۸۷	۲۴	خونریزی شدید
۰,۱۳	۱	۰,۴۶	۴	خونریزی مغزی
۱,۱۷	۹	۳,۹۸	۲۵	خونریزی جزئی
۲,۷۴	۲۱	۷,۸۵	۶۹	خونریزی کل
۰,۷۸	۶	۰,۸۰	۷	سکته ایسکمی
۱,۴۴	۱۱	۰,۸۰	۷	TIA
۲,۲۲	۱۷	۱,۵۹	۱۴	TE رویداد نورولوژیک
۰,۵۲	۴	۰,۱۱	۱	TE جلدی
۲,۷۴	۲۱	۱,۷۰	۱۵	TE کل
۰,۲۶	۲	۰,۲۳	۲	ترومبوز دریاچه
۴,۵۷	۲۵	۵,۸۰	۵۱	خونریزی شدید، TE و ترومبوز دریاچه
۵,۷۴	۴۴	۹,۷۹	۸۶	نقطه پایانی اولیه ترکیبی
۰,۳۹	۳	۰,۳۴	۳	مرگ ناگهانی
۰,۲۶	۲	۰,۳۴	۳	مرگ مربوط به دریاچه
۱,۵۷	۱۲	۱,۸۲	۱۶	آمار مرگ کل

TE = لخته‌گرفتگی؛ نقطه پایانی اولیه ترکیبی = ترکیب خونریزی کل، TE رویداد نورولوژیک، TE جلدی و ترومبوز دریاچه

جدول ۱۰: ویژگی‌های قبل از عمل گروه‌های آزمایش و کنترل برای گروه AVR پرخطر

رده/آزمایش	آزمایش (n=۱۸۵)	کنترل (n=۱۹۰)	مقدار P
یافته‌های پاتولوژیک دریاچه (علت‌شناسی)			
روماتیسمی	۳ (۲)	۳ (۲)	۷۱.
آهک‌ساز	۱۲۱ (۶۵)	۱۳۰ (۶۸)	۶۱.
مادرزادی	۶۹ (۳۷)	۷۲ (۳۸)	۹۳.
اندوکاردیت	۸ (۴)	۵ (۲)	۸۱.
حاد شونده/میکروماتوس	۳۱ (۱۷)	۳۲ (۱۷)	۸۹.
دریاچه مصنوعی			
اختلال	۸ (۴)	۹ (۵)	۷۹.
ضایعه دریاچه			۲۴.
انسداد	۹۵ (۵۱)	۹۷ (۵۱)	
پس‌زنی	۴۶ (۲۵)	۳۴ (۱۸)	
مختلط	۳۹ (۲۱)	۵۴ (۲۸)	
رده NYHA			۴۵.
I	۳۹ (۲۱)	۳۶ (۱۹)	
II	۷۳ (۳۹)	۷۲ (۳۸)	
III	۵۰ (۲۷)	۵۱ (۲۷)	
IV	۷ (۴)	۱۶ (۸)	
نامشخص	۱۶ (۹)	۱۴ (۷)	
عوامل ریسک بالینی			
فیریلیسیون دهلیز	۳ (۲)	۱۱ (۶)	۰۶.
کسر تخلیه > ۳۰٪	۹ (۵)	۷ (۴)	۷۵.
استروژن-درمانی	۴ (۲)	۲ (۱)	۶۶.
قطر دهلیز چپ < ۵۰ mm	۱۵ (۸)	۲۲ (۱۲)	۳۴.
رویدادهای نورولوژیک	۶ (۳)	۹ (۵)	۶۳.
خودانگیخته			
تفاوت اکوکاردیوگرافیک	۰ (-)	۲ (۱)	۴۶.
آنوریسم بطنی	۱ (۰,۵)	۱ (۰,۵)	۴۶.
نتایج غیرعادی آزمایش			
فعالیت AT-III	۲۸ (۱۵)	۲۴ (۱۳)	۵۸.
فعالیت عامل VIII	۱ (۰,۵)	۱ (۰,۵)	۴۶.
جهش لیدتین عامل V	۵ (۲)	۳ (۲)	۷۱.
فعالیت پروتئین C	۹ (۵)	۹ (۵)	۸۸.
جهش پروترومین	۴ (۲)	۳ (۲)	۹۶.
فعالیت پروتئین S	۳ (۲)	۳ (۲)	۶۸.
انسداد P۲Y۱۲	۴۲ (۲۳)	۵۲ (۲۷)	۳۵.
ترومبوکسان ادرار	۸۴ (۴۵)	۶۹ (۳۶)	۰۹.

داده‌های ارایه شده به صورت n (%). نرخ وقوع بر حسب علت‌شناسی بیماری و مقایسه گروه‌های آزمایش و کنترل با استفاده از آزمون مجذور خی اهمیت (شامل اصلاح Yates برای پیوستگی نمونه‌های کوچک). AVR، تعویض دریاچه آنورت؛ NYHA، انجمن قلب نیویورک؛ AT-III، آنتی‌ترومبین III. همه مقادیر p آزمون‌های نسبت هستند، به جز ضایعه دریاچه و توزیع رده NYHA که آزمون مجذور خی توزیع است.

عوارض از دسته‌ها	تعداد رویداد کنترل	نرخ (%/pt-yr)	تعداد رویداد درمان	نرخ (%/pt-yr)	تفاوت (درمان-کنترل)	تفاوت 95% CI [۱]	بدون شاخص غیرهمسطحی (MI) [۲]
بیمار-سال کل	۸۷۸,۶		۷۶۶,۲				
نقطه پایانی اولیه ترکیبی	۸۶	۹,۷۹	۴۴	۵,۷۴	-۴,۰۵	-۶,۷۷- -۱,۳۲	همسطح
خون‌ریزی شدید، TE، ترومبوز دریچه	۵۱	۵,۸۰	۳۵	۴,۵۷	-۱,۲۳	-۲,۴۵- -۰,۹۸	همسطح














نقطه پایانی اولیه ترکیبی = ترکیب خون‌ریزی کل، TE رویداد نورولوژیک، TE جلدی و ترومبوز دریچه؛ TE = لخته‌گرفتگی؛ CI = بازه اطمینان؛ MI = حاشیه همسطحی [۱] مقادیر CI با آزمون توزیع پواسون محاسبه می‌شود. [۲] همسطحی با فرضیه صفر نرخ درمان - کنترل $\geq 1,5\%$ محاسبه می‌شود. بر اساس «دستورالعمل مارس ۲۰۱۰ FDA»، همسطحی در صورتی به دست می‌آید که کران بالای بازه اطمینان دو-سویه کمتر از $1,5\%$ باشد

جدول ۱۳: تحلیل‌های معیار عملکرد هدف برای گروه درمان

عوارض از دسته‌ها	تعداد رویداد	نرخ (%/pt-yr)	حد بالای دو-سویه 95% CI	نرخ FDA OPC (نرخ OPC +۲)	مقدار P [۱]
بیمار-سال کل	۷۶۶,۲				
لخته‌گرفتگی	۲۱	۲,۷۴	۳,۹۲	۳,۰ (۶,۰)	<۰,۰۰۱
ترومبوز دریچه	۲	۰,۲۶	۰,۸۴	۰,۸ (۱,۶)	۰,۰۰۵
خون‌ریزی شدید یا جزئی	۲۱	۲,۷۴	۳,۹۲	۳,۵ (۷,۰)	<۰,۰۰۱
خون‌ریزی شدید	۱۲	۱,۵۷	۲,۵۲	۱,۵ (۳,۰)	۰,۰۱۲

CI = بازه اطمینان

[۱] مقادیر CI با آزمون توزیع پواسون محاسبه می‌شود. پس‌گرایی پواسون با زمان پیگیری کل لگاریتم انحراف محاسبه می‌شود. مقادیر P نماینده آزمون فرضیه صفر نرخ درمان ≤ 2 برابر نرخ FDA OPC با استفاده از مقادیر ۱۹۹۳ است.

در صورت مخدوش بودن بسته‌بندی از وسیله استفاده نکنید		فاینده مجاز در اتحادیه اروپا	
دوباره استفاده نکنید		شرکت سازنده	
استفاده تا		به دستورالعمل‌های استفاده مراجعه کنید	
شماره سریال		به دستورالعمل‌های استفاده مراجعه کنید	 <small>www.onxlti.com/ifu/hv</small>
تاریخ تولید		شماره کاتالوگ	
از ضدعفونی کردن دوباره بپرهیزید		استریلیزه شده با استفاده از بخار	
		MR مشروط	

ON-X®- SYDÄNLÄPPÄPROTEESI

KÄYTTÖOHJE

On-X®-mitraaliläppä, normaali ompelurengas

On-X®-mitraaliläppä, Conform-X®-
ompelurengas

On-X®-aorttaläppä, normaali ompelurengas ja
pitkä asetin

On-X®-aorttaläppä, Conform-X®-
ompelurengas ja pitkä asetin

On-X®-aorttaläppä, anatominen ompelurengas
ja pitkä asetin

Kaikkien On-X LTI:n käyttöohjeiden
uusimmat versiot ovat sivustolla:
<http://www.onxlti.com/ifu>.

SISÄLLYSLUETTELO

ON-X®-SYDÄNLÄPPÄPROTEESI	195
KÄYTTÖOHJE.....	197
1. LAITTEEN KUVAUS	197
2. KÄYTTÖINDIKAATIOT	197
3. VASTA-AIHEET	197
4. VAROITUKSET JA VAROTOIMET	198
4.1 VAROITUKSET.....	198
4.2 VAROTOIMET	198
5. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET	198
6. YKSILÖLLINEN HOITO	198
6.1 POTILAIEN ERITYISRYHMÄT	199
7. POTILAIEN OPASTUS.....	199
8. TOIMITUSTAPA	199
8.1 SAATAVANA OLEVAT MALLIT JA KOOT	199
8.2 PAKKAUS.....	199
8.3 VARASTOINTI.....	200
8.4 LISÄVARUSTEET	200
8.5 LISÄVARUSTEIDEN PUHDISTUS JA STERILOINTI.....	201
9. KÄYTTÖOHJEET.....	201
9.1 LÄÄKÄREIDEN KOULUTUS	201
9.2 STERILOINTI JA UUELLEENSTERILOINTI	201
9.3 KÄSITTELY- JA VALMISTELUOHJEET	201
9.4 LAITTEEN IMPLANTOINTI	203
9.5 OMPELUTEKNIIKAT.....	203
9.6 LÄPPÄPURJEIDEN LIKKUMISEN ARVIOINTI JA LÄPÄN KIERTÄMINEN	204
9.7 LÄPÄN SUUNTA.....	205
10. LEIKKAUKSEN JÄLKEISET TIEDOT	205
10.1 YHTEENSOPIVUUS MAGNEETTIVAUUKSEN (MRI) KANSSA ..	205
10.2 TUOTTEIDEN PALAUTTAMINEN	206
11. POTILAAN TIEDOT	206
11.1 POTILAAN REKISTERÖINTI	206
11.2 POTILASKORTTI	206
11.3 POTILASTIEDOTE	206
12. TAKUUN VASTUUVAPAUCLAUSEKE.....	206
LIITE A	207
1. HAITTAVAIKUTUKSET.....	207
1.1 HAVAITUT HAITTAVAIKUTUKSET.....	207
2. KLIINISET TUTKIMUKSET	207
2.1 MYYNTILUPAA EDELTÄVÄT TUTKIMUKSET.....	207
2.2 MYYNTILUVAN JÄLKEINEN TUTKIMUS VERENOHENNUSLÄÄKITYKSEN ALHAISEMMASTA TAVOITEARVOSTA	207

KUVAT

Kuva 1: Aortta- ja mitraaliläpän profiilit	197
Kuva 2: Aortta- ja mitraaliläpän asettimet	199
Kuva 3a: Sovitin ja replikasovitin	200
Kuva 3b: Sovitin	200
Kuva 4: Instrumentin kahva	201
Kuva 5: Kiertoväline	201
Kuva 6: Läppäpurjeen koetin	201
Kuva 7a. Kierrettävä ulompi kansi	202
Kuva 7b. Avataan liuskasta vetämällä... ..	202
Kuva 7c. ...tai käännetään ylösalaisin steriilille alueelle.....	202
Kuva 8a. Repäistävä ulompi kansi.....	202
Kuva 8b. Avataan liuskasta vetämällä... ..	202
Kuva 8c. ...tai käännetään ylösalaisin steriilille alueelle	202
Kuva 9. Sisemmän astian avaaminen.....	203
Kuva 10. Instrumentin kahvan työntäminen.....	203
Kuva 11. Aorttan replikasovittimilla tarkistetaan aorttaläpän oikea koko..	203
Kuva 12. Läpän supra-annulaarinen sijoitus.....	204
Kuva 13. Ompelurenkaan poikkileikkaukset	204
Kuva 14. Läpän asettimen poistaminen	204
Kuva 15. Läpän kiertovälineen asettaminen	205
Kuva 16. Anti-anatomisesti sijoitetun mitraaliläpän kääntöakseli	205
Kuva 17. INR-arvojakaumat	209

KAAVIOT

Kaavio 1: Potilaiden seuranta ajan kuluessa.....	211
--	-----

TAULUKOT

Taulukko 1: On-X-läpän mitat (millimetriä)	199
Taulukko 2: Sovittimen valinta.....	200
Taulukko 3: Aorttaläpän vaihdon yhteydessä havaitut haittavaikutukset..	211
Taulukko 4: Mitraaliläpän vaihdon yhteydessä havaitut haittavaikutukset	212
Taulukko 5: Potilaiden demografiset tiedot ennen leikkausta	212
Taulukko 6: Potilaiden demografiset tiedot leikkauksen aikana	213
Taulukko 7: Implantointien määrä ja vuodet läppäkokokohtaisesti	214
Taulukko 8: Läpän tehokkuustulokset.....	214
Taulukko 9: Efektiiviset tulokset, hemodynaamiset tulokset	215
Taulukko 10: Korkean riskin AVR-ryhmän testi- ja kontrolliryhmien leikkausta edeltävät ominaisuudet	216
Taulukko 11: Satunnaistamisen jälkeisten myöhäisten haittavaikutusten linearisoidut osuudet korkean riskin AVR-ryhmässä	216
Taulukko 12: Paremmuudettomuusanalyysit.....	217
Taulukko 13: Hoitoryhmän suorituskykykriteerien objektiiviset analyysit..	217
Taulukko 14: Määritelmät	218

KÄYTTÖOHJE

HUOMIO: Yhdysvaltojen laki rajoittaa tämän laitteen myyntioikeuden lääkäreille tai lääkärin valtuuttamille henkilöille.

1. LAITTEEN KUVAUS

On-X®-sydänläppäproteesi (kuva 1) on kaksipurjeinen mekaaninen sydänläppä, joka koostuu läppäaukosta ja kahdesta läppäpurjeesta. Läppäaukon sisäänvirtauspuolella on kauluksellinen sisäänmenoaukko, jonka tarkoitus on vähentää virtausturbulenssia. Ulosvirtausreunassa olevat läppäpurjeiden suojukset suojaavat läppäpurjeita niiden ollessa suljetussa asennossa. Läppäpurjeet pyörivät läppäaukon renkaan sisäkehän sisällä olevien kielekkeiden ympärillä. Suljetussa asennossa kumpikin läppäpurje on 40 asteen kulmassa läppäaukon tasoon nähden. Avoimessa asennossa kummankin läppäpurjeen taso muodostaa 90 asteen nimelliskulman läppäaukon tasoon nähden. Läppäpurjeiden liikekaari suljettuun asentoon on 50 astetta.

Läppäaukon pohjamateriaali on grafiittia, joka on päällystetty On-X®-hiilellä. On-X-hiili on pyrolyyttisen hiilen puhdas seostamaton muoto. Läppäpurjeet on valmistettu On-X®-hiilestä, joka on kerrostettu grafiittialustan päälle. Alustaan on impregnoitu 10 painoprosenttia volframia, minkä ansiosta läppäpurjeet näkyvät röntgenkuvassa.

Ompelurengas on valmistettu polytetrafluorietyleni (PTFE)-kankaasta, joka on kiinnitetty läppäaukon päälle titaanisilla kiinnitysrenkailla ja ommelangalla (vahvuus 5-0). Tällainen ompelurenkaan kiinnitys läppäaukkoon sallii ompelurenkaan kiertämisen *in situ* implantoinnin aikana. Ompelurengas on suuntamerkinnyt läppäaukon suuntausta varten.

On-X®-sydänläppäproteesista on saatavana kolme aorttaläpän ja kaksi mitraaliläpän ompelurengasmallia. Kaikista aorttaläppämalleista on saatavana koot 19, 21, 23, 25 ja 27/29 mm. Vakiomallin mitraaliläpän ompelurengas on saatavana koot 23, 25, 27/29 ja 31/33 mutta mitraaliläpän Conform-X®-ompelurengas vain koko 25/33.

Kooltaan 19–25 mm olevien aorttaläppien ompelurengas on tarkoitettu intrasupra-annulaariseen sijaintiin, ja läppäkoon 27/29 mm ompelurengas on tarkoitettu intra-annulaariseen sijaintiin. Kaikkien mitraaliläppäkokojen ompelurengas on tarkoitettu supra-annulaariseen sijaintiin.

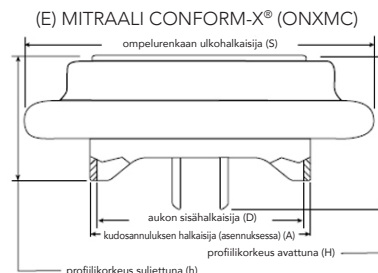
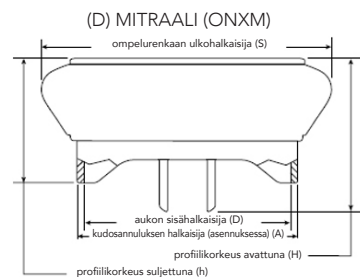
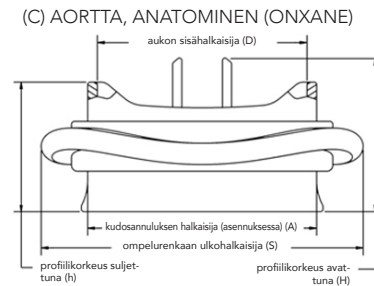
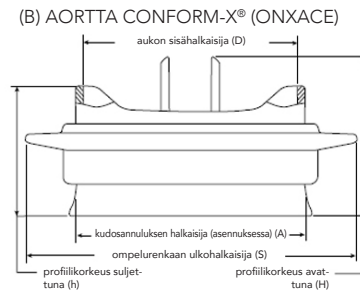
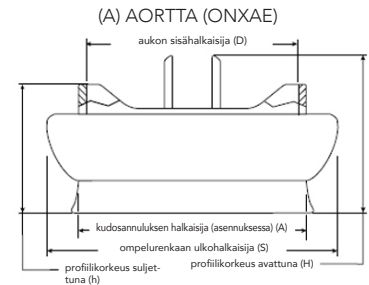
2. KÄYTTÖINDIKAATIOT

On-X-sydänläppäproteesi on tarkoitettu sairaan, vaurioituneen tai huonosti toimivan natiivin sydänläpän tai läppäproteesin korvaamiseen aortta- ja mitraalisijainneissa.

3. VASTA-AIHEET

On-X-sydänläppäproteesi on vasta-aiheinen potilailla, jotka eivät siedä verenhennuslääkitystä.

Kuva 1: Aortta- ja mitraaliläpän profiilit
(Vastaavat mitat on esitetty taulukossa 1.)



4. VAROITUKSET JA VAROTOIMET

4.1 Varoitukset KERTAKÄYTTÖINEN

ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos:

- proteesi on pudonnut tai vaurioitunut tai sitä on käsitelty väärin
- viimeinen käyttöpäivä on ohitettu
- suojasinetti on rikki
- lipukkeen sarjanumero ei vastaa astian etiketissä olevaa sarjanumeroa.

ÄLÄ vie katetria, kirurgista instrumenttia tai laskimon kautta asennettavaa tahdistusjohdinta proteesin läpi, sillä se voisi aiheuttaa läpän vajaatoiminnan, läppäpurjeen vaurioitumisen, läppäpurjeen siirtymisen paikaltaan ja/tai katetrin/instrumentin/johtimen juuttumisen.

ÄLÄ steriloi On-X-sydänläppäproteesia uudelleen.

4.2 Varotoimet

Käsittele proteesia ainoastaan On-X Life Technologies, Inc:n (On-X LTI) On-X-sydänläppäproteesin instrumenteilla. Läppäkoon valinnassa saa käyttää vain On-X LTI:n On-X-sydänläppäproteesin sovittimia. Muut sovittimet voivat aiheuttaa läpän virheellisen valinnan.

Älä koske läpän hiilipintoihin käsineillä peitettyin sormin tai metallisilla tai hankaavilla instrumenteilla, sillä ne voivat vahingoittaa läpän pintaa tavalla, jota ei pysty havaitsemaan paljain silmin, ja aiheuttaa läpän rakenteellisen toiminnan nopeamman heikkenemisen tai läppäpurjeen irtoamisen tai toimia trombin muodostumisen pesäkkeenä.

Varo vahingoittamasta proteesia kohdistamalla liiallista voimaa läpän aukkoon tai läppäpurjeisiin.

5. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Sydänläppäproteesien käyttöön mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat mm. seuraavat (luettelon järjestys perustuu englanninkielisen termin mukaiseen aakkosjärjestykseen):

- angina
- rytmihäiriöt
- endokardiitti
- sydämen vajaatoiminta
- hemolyysi
- hemolyyttinen anemia
- verenvuoto
- sydäninfarkti
- proteesin läppäpurjeen takertuminen (juuttuminen)
- proteesin ei-rakenteellinen toimintahäiriö
- proteesin pannus
- proteesin vierusvuoto
- proteesin takaisinvirtaus
- proteesin rakenteellinen toimintahäiriö

- proteesin läppätromboosi
- aivohalvaus
- tromboembolia.

Näiden komplikaatioiden seurauksena voi olla:

- uusintaleikkaus
- eksplantointi
- pysyvä vamma
- kuolema.

Mekaanisista sydänläppäproteeseista kuuluva ääni liittyy normaalilla tavalla niiden toimintaan. Joillekin potilaille nämä äännet voivat olla epämieluisia.

Uudelleenkäytön riski

Euroopan yhteisön lääkintälaitedirektiivin 93/42/ETY liitteen I kohdan 13.6 alakohdan h mukaisesti laitteen valmistajan on annettava tietoa kertakäyttöisen laitteen uudelleenkäyttöön liittyvistä riskeistä. Seuraava lausunto on annettu tämän vuoksi:

Implantoitava On-X-sydänläppäproteesi on kertakäyttöinen. Laitetta ei saa käyttää uudelleen. Kappaleessa 5 mainittujen riskien lisäksi laitteen käyttäminen uudelleen voi aiheuttaa toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita, esimerkiksi laitteen vaurioitumisen, laitteen biologisen yhteensopivuuden vaarantumisen ja laitteen kontaminointumisen. Uudelleenkäyttö voi aiheuttaa infektion, vakavia vammoja tai potilaan kuoleman.

6. YKSILÖLLINEN HOITO

Antikoagulaatio – Potilaille on annettava asianmukaista verenohennus- tai verenohennus-/verihutale-estolääkitystä. Verenohennus- tai verenohennus-/verihutale-estolääkityksen valinta perustuu potilaan yksilöllisiin vaatimuksiin ja kliiniseen tilanteeseen.

Potilaille, joille on asennettu On-X-läppä aorttaan, on annettava pitkäaikaista verenohennuslääkitystä (varfariini). Lääkityksellä on saavutettava INR (International Normalized Ratio) -arvo 2,0–3,0 ensimmäisten kolmen kuukauden ajan läppäleikkauksesta, minkä jälkeen INR-arvon tulee laskea tasolle 1,5–2,0. Potilailla, joille on asennettu On-X-läppä mitraaliläpän tai useamman läpän tilalle, on ylläpidettävä INR-arvo 2,5–3,5 jatkuvasti läppäleikkauksen jälkeen. Potilaille, joille on asennettu On-X-läppä minkä tahansa läpän tilalle, on suositeltavaa antaa lisäksi päivittäin aspirin-valmistetta 75–100 mg, ellei aspirin-valmisteen käytölle ole vasta-aihetta.

Tutkimukset osoittavat, että INR-arvon säännöllinen valvonta antaa parempia kliinisiä tuloksia ja että potilailla on seurattava säännöllisesti. Seuranta on suositeltavaa tehdä kotimittauksena INR-arvon säännöllisen valvonnan toteutumiseksi.

6.1 Potilaiden erityisryhmät

On-X-sydänlappäproteesin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu seuraaville potilaiden erityisryhmille, koska tutkimuksia ei ole tehty näillä potilasryhmillä:

- raskaana olevat potilaat
- imettävät äidit
- potilaat, joilla on krooninen endokardiitti
- potilaat, jotka tarvitsevat keuhkon tai trikuspidaaliläpän vaihdon.

7. POTILAIEN OPASTUS

- Profylaktista antibioottihoitoa on annettava kaikille läppäproteesipotilaille, joille tehdään hammashoitoja tai muita mahdollisesti bakteeremisia toimenpiteitä.
- Potilaille on annettava verenhennus- tai verenhennus-/verihutale-estoläkitystä.
- Potilaita on pyydettyä täyttämään proteesin mukana toimitettu potilaskortti ja pitämään kortti aina mukanaan.

8. TOIMITUSTAPA

8.1 Saatavana olevat mallit ja koot

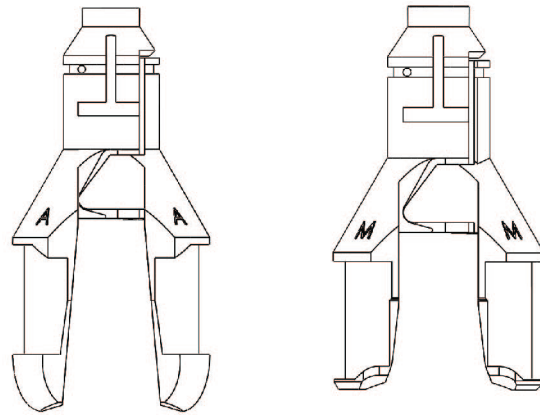
On-X-sydänlappäproteesista on saatavana kolme aorttaläpän ja kaksi mitraaliläpän ompelurengasmallia. Kaikista aorttaläppämalleista on saatavana koot 19, 21, 23, 25 ja 27/29 mm. Vakiomallin mitraaliläpän ompelurenkaasta on saatavana koot 23, 25, 27/29 ja 31/33 mm mutta mitraaliläpän Conform-X-ompelurenkaasta vain koko 25/33.

Kooltaan 19–25 mm olevien aorttaläppien ompelurengas on tarkoitettu intrasupra-annulaariseen sijaintiin, ja läppäkoon 27/29 mm ompelurengas on tarkoitettu intra-annulaariseen sijaintiin. Kaikkien mitraaliläppäkokojen ompelurenkaat on tarkoitettu supra-annulaariseen sijaintiin.

Kuva 2: Aortta- ja mitraaliläpän asettimet

Aorttaläpän pitkä asetin

Mitraaliläpän asetin



On-X-sydänlappäproteesien kaikkien saatavilla olevien kokojen mitoitus- ja mallitiedot on esitetty taulukossa 1 ja kuvassa 1. Pakkauksessa, astian etiketeissä ja implantin rekisteröintikortissa oleva merkintä SZ mm tarkoittaa läpän anuluksen halkaisijaa millimetreinä.

8.2 Pakkaus

On-X-sydänlappäproteesi toimitetaan steriilinä, asettiin kiinnitettynä, kaksinkertaisesti suljetussa muovias-tiassa. Pakkaus sisältää seuraavat osat:

- ulompi pakkaus
- potilaskortti
- läpän muovias-tia
- implantin rekisteröintikortti
- läpän muovias-etin
- läpän sarjanumerolipuke
- käyttöohjeet (ohjekirja tai verkkosivuston rekisteröintikortti).

Taulukko 1: On-X-läpän mitat (millimetriä)

Mallitunnus	Koko/tyyppi	Kudosannul- sen halkaisija (asennuksessa) (A)	Aukon sisähalkaisija (D)	Ompelurenkaan ulkohalkaisija (S)	Profilikorkeus (suljettuna) (h)	Profilikorkeus (avattuna) (H)	Aukon sisäpinta-ala (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aortta	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aortta	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aortta	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aortta	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortta	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aortta Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aortta Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aortta Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aortta Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aortta Conform-X	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aortta Anatominen	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aortta Anatominen	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aortta Anatominen	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aortta Anatominen	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aortta Anatominen	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitraali	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitraali	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitraali	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitraali	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitraali Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Ei saatavana kaikilla markkina-alueilla ** Ei saatavana Yhdysvalloissa

Mittatietojen mittauskohdat, katso kuva 1. Mainitut arvot ovat toleranssialueen nimellisarvoja.

On-X-sydänläppäproteesin implantointivälineet toimitetaan erikseen **EI-STERIILEINÄ**, ja ne on puhdistettava ja steriloitava ennen käyttöä kohdassa 8.5 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

8.3 Varastointi

On-X-sydänläppäproteesin steriilyden viimeinen voima- saolopäivä on merkitty ulomman pakkauksen etikettiin. Varastoa on valvottava asianmukaisesti siten, että ensiksi vanhenevat proteesit implantoidaan ensin, jotta vältetään viimeisen sallitun käyttöpäivän umpeutuminen. Läpän suojaamiseksi se on säilytettävä ulommassa pakkaukseen käyttöön saakka. Varastointiympäristön on oltava puhdas, viileä ja kuiva.

8.4 Lisävarusteet

On-X-sydänläppäproteesi on suunniteltu käytettäväksi ainoastaan On-X LTI:n On-X-välineiden avulla. Eriksien toimitettavat välineet toimitetaan sarjana, johon kuuluu sovittimia, kiertovälineitä, instrumentin kahva sekä läppäpurjeen koetin. Välineitä voidaan käyttää uudelleen.

HUOMIO: Sovittimissa ja instrumentin kahvoissa on metalliset osat, joita voi taivuttaa. Metallisten osien toistuva taivuttaminen voi aiheuttaa metallin väsymistä ja murtumisen. Jotta vältetään instrumentin särkyminen käytön aikana, varsi on tarkastettava pintasäröjen varalta aina ennen taivuttamista ja taivuttamisen jälkeen. Jos metallin väsymisen aiheuttamia pintasäröjä on näkyvissä, sovitin ja/tai instrumentin kahva on hävitettävä ja korvattava uudella. Varaosia voi tilata On-X LTI:n asiakaspalvelusta.

HUOMIO: läppäpurjeen koettimet ja kiertovälineet ovat taipuisia, mutta niitä ei ole tarkoitettu taivutettavaksi pysyvästi väännettyyn tilaan.

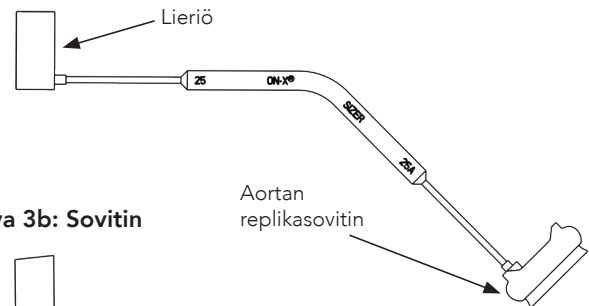
Sovitin

Sovittimen avulla mitataan tuloksena olevan kudossannuloksen halkaisija sen jälkeen, kun annulus on valmisteltu implantointia varten. Sovittimen kummassakin päässä on taipuisa varsi. Läppäkokojen 19–25 mm sovittimet ovat lieriönmuotoisia, ja läppäkokojen 27/29 mm ja 31/33 mm sovittimet ovat kartionmuotoisia (kuvat 3a ja 3b). Sovittimen valintaohjeet ovat taulukossa 2.

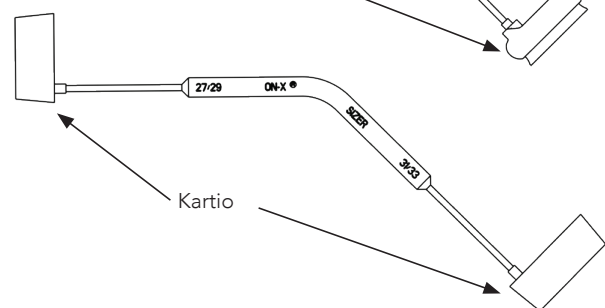
Replikasovittimet

Aortan replikasovittimet toimitetaan kaikkia aorttaläppäkokoja varten (kuva 3a). Niiden avulla mallinnetaan On-X-aorttaläpän vakioprofiilia. Niitä käytetään normaalin, Conform-X- ja anatomisen ompelurenkaan koon määrittämisen jälkeen aorttaläpän sovituksen varmistamiseen siten, ettei se aiheuta puristusta sepelvaltimoihin. Kooltaan 19–25 olevat aortan replikasovittimet on tarkoitettu mallintamaan intrasupra-annulaarista sijoitusta.

Kuva 3a: Sovitin ja replikasovitin



Kuva 3b: Sovitin



Taulukko 2: Sovittimen valinta

Koko	Läpän tyyppi	Sovittimen valinta		Ompelurenkaan sijainti
		Sovittimen tyyppi	Replikasovittimen käyttö	
19	Aortta	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
21	Aortta	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
23	Aortta	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
25	Aortta	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
27/29	Aortta	Kartio	KYLLÄ	Intra-annulaarinen
19*	Aortta Conform-X	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
21*	Aortta Conform-X	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
23*	Aortta Conform-X	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
25*	Aortta Conform-X	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
27/29*	Aortta Conform-X	Kartio	KYLLÄ	Intra-annulaarinen
19*	Aortta Anatominen	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
21*	Aortta Anatominen	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
23*	Aortta Anatominen	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
25*	Aortta Anatominen	Lieriö	KYLLÄ	Intrasupra-annulaarinen
27/29*	Aortta Anatominen	Kartio	KYLLÄ	Intra-annulaarinen
23*	Mitraali	Lieriö	EI	Supra-annulaarinen
25	Mitraali	Lieriö	EI	Supra-annulaarinen
27/29	Mitraali	Kartio	EI	Supra-annulaarinen
31/33	Mitraali	Kartio	EI	Supra-annulaarinen
25/33	Mitraali Conform-X	Lieriö tai kartio	EI	Supra-annulaarinen

* Ei saatavana kaikilla markkina-alueilla

Koon 27/29 aortan replikasovitin on tarkoitettu mallintamaan intra-annulaarista sijoitusta.

Instrumentin kahva

Instrumentin kahva (kuva 4) helpottaa läpän tai kiertovälineen käsittelyä leikkauksen aikana. Instrumentin kahva koostuu kahvaosasta, taipuisasta varresta ja kärjestä.

Kiertoväline

Läpän kiertovälineen (kuva 5) avulla läppä suunnataan uudelleen *in situ*, ja sitä voidaan käyttää läppäpurjeiden liikkumisen tarkistamiseen. Kiertoväline koostuu muovipäästä, jonka keskellä on läppäpurjeen koetin, sekä kahvasta.

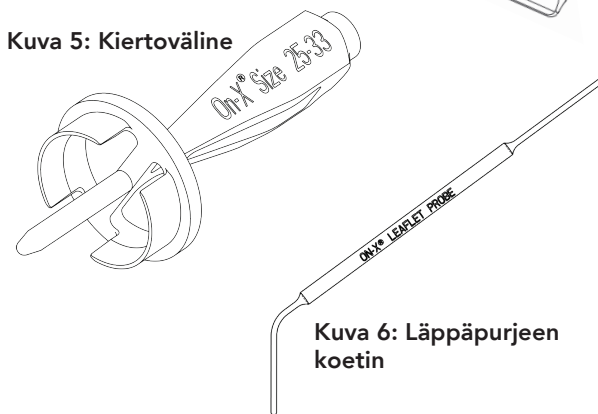
Kiertovälinettä voi käyttää joko instrumentin kahvan kanssa tai ilman sitä. Kiertoväline kiinnitetään instrumentin kahvaan työntämällä instrumentin kahvan kärki suoraan kiertovälineen kahvassa olevaan aukkoon. Kiertoväline napsahtaa paikalleen, kun sitä työnnetään kevyesti aukkoon.

Läppäpurjeen koetin

Läppäpurjeen koetin (kuva 6) on taipuisa tanko, jossa on kapenevat päät. Läppäpurjeen koettimen avulla läppäpurjeita voidaan liikuttaa varovasti ja varmistaa, että ne avautuvat ja sulkeutuvat vapaasti.



Kuva 4: Instrumentin kahva



Kuva 5: Kiertoväline

Kuva 6: Läppäpurjeen koetin

8.5 Lisävarusteiden puhdistus ja sterilointi

On-X-sydänläppäproteesin implantointivälineet toimitetaan erikseen EI-STERIILEINÄ, ja ne on puhdistettava ja steriloitava ennen käyttöä. Puhdistuksessa on käytettävä sairaalan normaaleja kirurgisten instrumenttien puhdistusmenetelmiä. Huomaa, että metalli-instrumentit on valmistettu titaanista. Muoviset instrumentit on valmistettu polyfenyylisulfonista. Näissä instrumenteissa käytetyt materiaalit kestävät normaalin höyry- ja kuumahöyrysteriloinnin.

VAROITUS: Näitä instrumentteja EI toimiteta steriileinä. Ne on puhdistettava ja steriloitava asianmukaisesti ennen jokaista käyttökertaa.

VAROITUS: ÄLÄ steriloi instrumentteja muulla menetelmällä kuin höyrysteriloinnilla. Muiden sterilointimenetelmien käyttö voi vahingoittaa joitakin välineitä.

VAROITUS: Kiertoväline on irrotettava kahvasta käytön jälkeen ja ennen puhdistusta. Kiertovälineen irrottamiseen instrumentin kahvasta tarvitaan enemmän voimaa kuin sen kiinnittämiseen.

9. KÄYTTÖOHJEET

VAROITUS: ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos:

- proteesi on pudonnut tai vaurioitunut tai sitä on käsitelty väärin
- viimeinen käyttöpäivä on ohitettu
- suojasinetti on rikki
- lipukkeen sarjanumero ei vastaa astian etiketissä olevaa sarjanumeroa.

9.1 Lääkäreiden koulutus

On-X-sydänläppäproteesin implantointiin ei tarvita erikoiskoulutusta. Proteesin implantointitekniikat ovat vastaavat kuin minkä tahansa mekaanisen sydänläppäproteesin yhteydessä.

9.2 Sterilointi ja uudelleensterilointi

On-X-sydänläppäproteesi toimitetaan steriilinä. Jos steriilisuuden viimeinen voimassaolopäivä on ohitettu tai jos läpän astia on vahingoittunut tai steriilisuoja on rikki, kun proteesi poistetaan pakkauksesta, älä käytä proteesia. Ota yhteys On-X LTI:n asiakaspalveluun ja sovi läpän palauttamisesta ja korvaavan läpän toimituksesta.

VAROITUS: Jos läppä poistetaan astiasta leikkauksen aikana, mutta sitä ei käytetä, läppää ei saa pakata eikä steriloida uudelleen. Tässä tilanteessa läppä on palautettava On-X LTI:lle. Ota yhteys asiakaspalveluun ja pyydä tarvittavat tiedot ennen läpän palauttamista.

VAROITUS: Älä steriloi On-X-sydänläppäproteesia uudelleen.

9.3 Käsittely- ja valmisteluohjeet

HUOMIO: Käsittele proteesia ainoastaan On-X LTI:n On-X-sydänläppäproteesin instrumenteilla. Läppäkoon valinnassa saa käyttää vain On-X LTI:n On-X-sydänläppäproteesin sovittimia. Muut sovittimet voivat aiheuttaa läpän virheellisen valinnan.

HUOMIO: Älä koske läpän hiilipintoihin käsineillä peitetyn sormin tai metallisilla tai hankaavilla instrumenteilla, sillä ne voivat vahingoittaa läpän pintaa tavalla, jota ei pysty havaitsemaan paljain silmin, ja aiheuttaa läpän rakenteellisen toiminnan nopeamman heikkenevän tai läppäpurjeen irtoamisen tai toimia trombin muodostumisen pesäkkeenä.

HUOMIO: Varo vahingoittamasta proteesia kohdistamalla liiallista voimaa läpän aukkoon tai läppäpurjeisiin.

Valvova hoitaja

1. Tarkista viimeinen käyttöpäivä ulommasta pakkauksesta.

VAROITUS: ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos sen viimeinen käyttöpäivä on ohitettu. Jos läppä on käyttämätön, sen muoviasia on vahingoittumaton ja steriiliyden viimeinen voimassaolopäivä on ohitettu, läppä on palautettava On-X LTI:lle.

2. Ota läpän astia ja pakkauksen osat ulommasta pakkauksesta. Tarkasta astia vaurioiden varalta.

VAROITUS: ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos se on pudonnut tai vaurioitunut tai sitä on käsitelty väärin jollakin tavalla. Jos vahinkoja havaitaan, käytä toista läppää ja sovi palautuksesta On-X LTI:n asiakaspalvelun kanssa.

3. Täytä implantin rekisteröintikortti paikallisen lain määrittämässä laajuudessa ja palauta se On-XLTI:lle mahdollisimman pian. Näin potilas voidaan syöttää seurantatietokantaan, mikä on tärkeää mahdollisten tulevien läppää koskevien ilmoitusten vuoksi. Anna potilaskortti potilaalle tai liitä se potilaan tietoihin.

4. Avaa ulompi astia.

Ulomman pakkauksen kierrekansi: Kierrä kantta vastapäivään, kunnes se pysähtyy, ja nosta sen jälkeen kansi pois astian päältä (kuva 7a).

Repäistävä Tyvek®-kansi: Tartu kannen repäisyliuskaan ja vedä taaksepäin astian keskustaa kohti (kuva 8a). Vedä repäisyliuskasta, kunnes kansi irtoaa kokonaan.

5. Leikkaussalihoitaja voi poistaa steriilin sisemmän astian ulommasta astiasta nostamalla varovasti sisemmän astian päälle kiinnitetystä vetoliuskasta (kuva 7b tai 8b). Sen jälkeen sisempi astia asetetaan instrumenttitarjottimelle. Vaihtoehtoisesti sisemmän astian voi viedä steriilille alueelle kääntämällä ulomman astian varovasti ylösalaisin hieman steriilin alueen yläpuolella (kuva 7c tai 8c) ja antamalla sisemmän astian liukua ulos steriilille alueelle.

Leikkaussalihoitaja/kirurgi:

1. Tarkista sisemmän astian suojasinetti.

VAROITUS: ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos sen suojasinetti on rikki. Jos suojasinetti on rikki, käytä toista läppää ja sovi palautuksesta On-X LTI:n asiakaspalvelun kanssa.

2. Avaa sisempi astia kiertämällä kantta varovasti siten, että suojasinetit murtuvat (kuva 9), ja nosta kansi sen jälkeen pois.

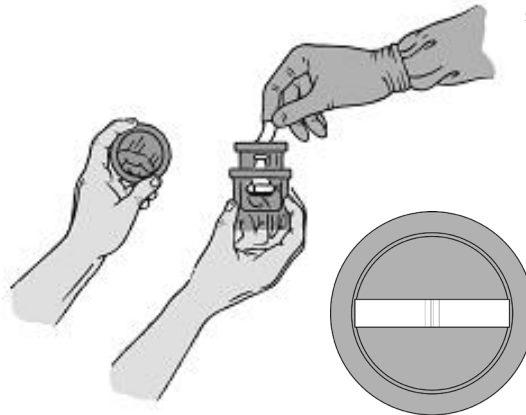
3. Paina instrumentin kahvan kärkeä läpän asettimessa olevaan aukkoon siten, että se napsahtaa tiukasti paikalleen (kuva 10). Nosta läppä varovasti astiasta ja liu'uta asettimen terä pois asettimesta.

Kierrettävä kansi

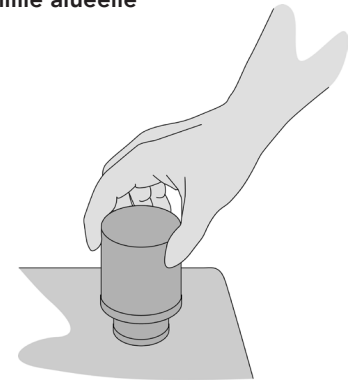
Kuva 7a. Kierrettävä ulompi kansi



Kuva 7b. Avataan liuskasta vetämällä...



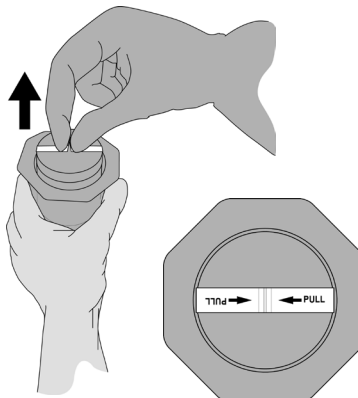
Kuva 7c. ...tai käännetään ylösalaisin steriilille alueelle

**Repäistävä kansi**

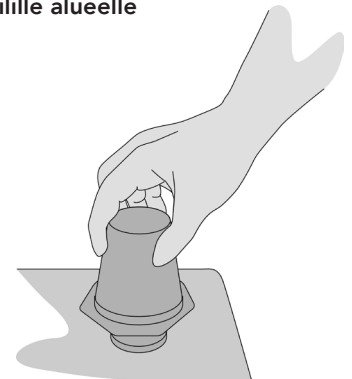
Kuva 8a. Repäistävä ulompi kansi



Kuva 8b. Avataan liuskasta vetämällä...



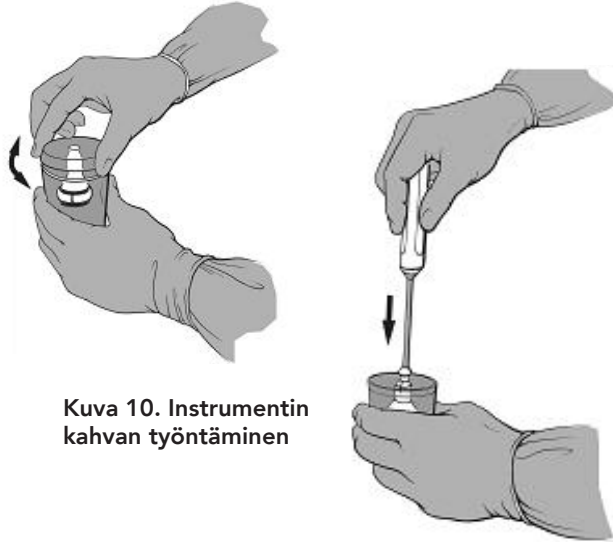
Kuva 8c. ...tai käännetään ylösalaisin steriilille alueelle



Tartu kevyellä otteella varovasti ompelurenkaaseen käsi-ineellä peitetyllä kädellä ja kierrä instrumentin kahvaa varovasti kumpaankin suuntaan. Lämpän tulee kiertyä helposti ompelurenkaan sisällä. Lopeta kiertämisen testaus, kun suuntamerkintä on kääntöakselin kohdalla.

VAROITUS: ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos läppä ei kierry helposti. Käytä toista läppää ja sovi palautuksesta On-X LTI:n asiakaspalvelun kanssa.

Kuva 9. Sisemmän astian avaaminen



Kuva 10. Instrumentin kahvan työntäminen

4. Tarkista, että lipukkeen sarjanumero vastaa ulomman astian etikettiin merkittyä sarjanumeroa.

VAROITUS: ÄLÄ käytä On-X-sydänläppäproteesia, jos lipukkeen sarjanumero ei vastaa astian etiketissä olevaa sarjanumeroa. Käytä toista läppää ja sovi palautuksesta On-X LTI:n asiakaspalvelun kanssa.

5. Irrota sarjanumerolipuke katkaisemalla ommel, jolla se on kiinnitetty läppään. Lipuketta voi haluttaessa käyttää steriiliyden tarkistamiseen normaaleilla viljelymenetelmillä välittömästi sen irrottamisen jälkeen.
6. Läppä on nyt valmis implantoitavaksi. Sijoittamista voi helpottaa implantoinnin aikana taivuttamalla instrumentin kahvan vartta ottaen kiinni kahvan päistä ja varresta. Varo ottamasta kiinni läpystä.

VAROITUS: ÄLÄ käytä läppää vipuvartena taivuttaessasi instrumentin kahvaa. Tämä voisi vahingoittaa läppää ja aiheuttaa mekaanisen toimintahäiriön.

9.4 Laitteen implantointi

VAROITUS: Kaikki lisävarusteet on puhdistettava ja steriloitava ennen käyttöä varusteiden ohjeiden mukaisesti.

Koon määrittäminen

Käytä vain On-X-sydänläppäproteesien sovittimia annuluksen koon mittaamisessa. Sovittimissa on lieriönmuotoiset, kartionmuotoiset ja aortan muotoa mukailevat päät. Sovittimen valintaohjeet ovat taulukossa 2.

Lieriönmuotoiset sovittimet vastaavat läppäkokoja 19–25 mm. Kartionmuotoiset sovittimet vastaavat läppäkokoja 27/29 mm ja 31/33 mm. Näitä sovittimia voi käyttää sekä aortta- että mitraaliläpille.

Läppä koko on oikea, kun sovitin asettuu annuluksen sisään mukavasti, mutta ei liian tiukasti. Kun sovittimen asetus on sopiva, vastaavan läppäkoon voi tarkistaa sovittimessa olevasta tunnisteesta. On-X Conform-X -mitraaliläppäproteesia voidaan käyttää, kun sopiva sovitus on kokojen 25 ja 33 välillä.

Aortan replikasovittimet toimitetaan kaikkia aorttaläppäkojoja varten. Kokojen 19–25 mm aorttaläppien osalta aortan replikasovittimien avulla varmistetaan, että aorttaläppä voidaan asettaa annulukseen ja ettei se aiheuta puristusta sepelvaltimoihin. Kokojen 19–25 mm aorttaläpät, joissa on normaali, Conform-X- ja anatominen ompelurengas, on suunniteltu sovittavaksi annulukseen implantoinnin aikana siten, että ulkoneva hiilikaulus nojaa annulukseen ja ompelurengas on intrasupra-annulaarisesti (kuva 11).

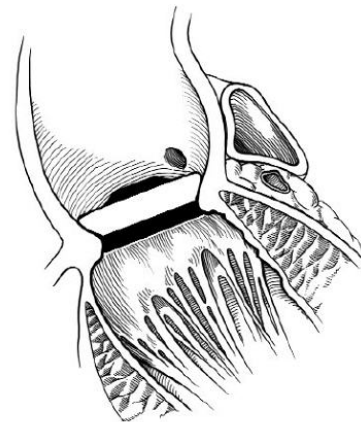
VAROITUS: ÄLÄ sovita aorttaläppäkoon 19–25 mm ompelurengasta annulukseen.

Koon 27/29 mm aorttaläpät, joissa on normaali, Conform-X- ja anatominen ompelurengas, on tarkoitettu sijoitettavaksi annuluksen sisäiseen sijaintiin, ja niille on tätä sijaintia vastaavat replikasovittimet.

Kaikki mitraaliläpät, mukaan lukien On-X Conform-X -mitraaliläppäproteesi, on tarkoitettu sijoitettavaksi annuluksen yläpuolelle (kuva 12).

HUOMIO: Varo läpän ylimitoitusta, sillä se voisi aiheuttaa läpän toimintahäiriön.

Kuva 11. Aortan replikasovittimilla tarkistetaan aorttaläpän oikea koko



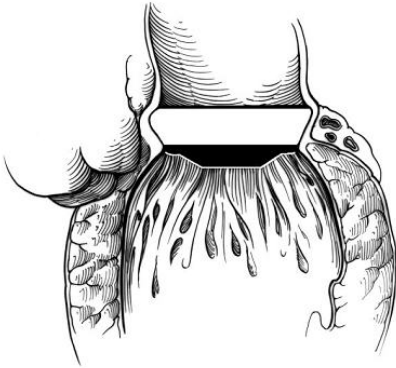
9.5 Ompelutekniikat

Ompelutekniikat vaihtelevat implantoivan kirurgin ja potilaan tilan mukaisesti. Aorttaläpän kudossannuluksen on tarkoitus olla läppäaukon kauluksen ympärillä. Kirurgit ovat yleisesti yhtä mieltä siitä, että jatkuvalla katko-patjaommeltekniikalla haavatyyntyjen kanssa tai ilman niitä saadaan paras läpän annuluksen mukautuminen kauluksen ulkopintaan.

Mitraaliläpät implantoidaan yleensä käyttäen kääntyvää patjaompelutekniikkaa haavatyynyjen kanssa tai ilman niitä, mutta ei-kääntyviä ja jatkuvia ompelutekniikoita on myös käytetty onnistuneesti.

HUOMIO: Kun asetat läppää paikalleen, varmista, että ommelmateriaali tai anatomiset rakenteet eivät häiritse läppäpurjeiden liikettä. Läpän kiertymiskyvystä voi olla apua välttämässä epänormaalia jäännöspatologiaa, joka voisi häiritä läppäpurjeiden liikettä.

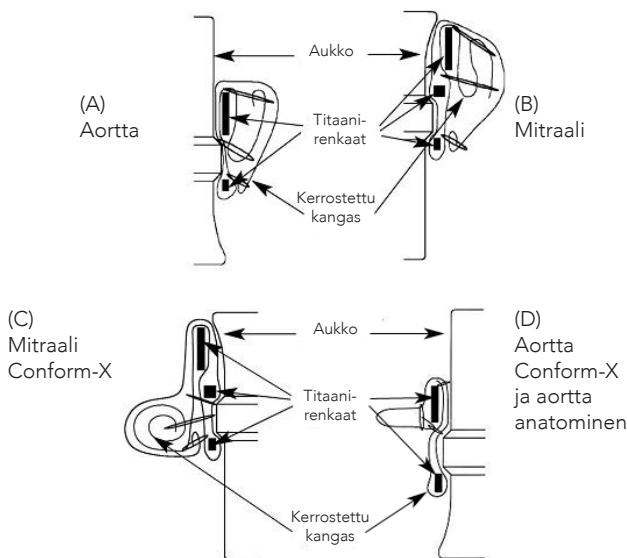
Kuva 12. Läpän supra-annulaarinen sijoitus



Ompleet on sijoitettava ompelurenkaan keskikohdan läpi. Tällöin ompelurengas pysyy taipuisana ja mukautuu annulukseen. Lisäksi se estää neulan koskettamisen ompelurenkaan sisällä oleviin titaanirenkaisiin (kuva 13). Ompelurenkaassa olevia suuntamerkintöjä voi käyttää apuna ompeluiden sijoittamisessa.

HUOMIO: Anatomisessa ompelurenkaassa läpän kolmen kommissuuran kohdalla olevien ompeluiden on vastattava ompelurenkaassa olevia suuntamerkintöjä.

Kuva 13. Ompelurenkaan poikkileikkaukset

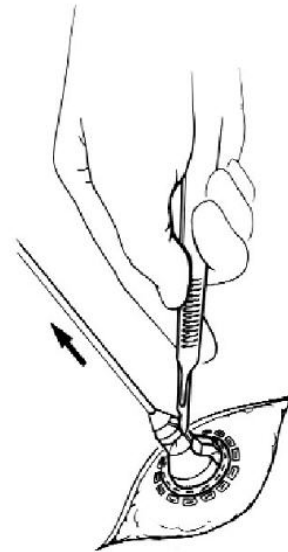


Kun kaikki ompeleet on sijoitettu paikalleen, läppä vietään annulukseen sisään ja ompeleet sidotaan. Aorttaläppien asennuksessa suositeltavaa on tehdä kolme ensimmäistä solmua samalle etäisyydelle toisistaan ja kommissuurujen keskelle, jotta läppä stabiloituu annulukseen. Asetin irrotetaan läpistä katkaisemalla kiinnitysommel varovasti kuvan 14 mukaisesti ja nostamalla läpän asetin kahvan avulla varovasti ulos läpistä.

VAROITUS: ÄLÄ yritä työntää läpän asetinta uudelleen läpän sisään sen jälkeen, kun se on poistettu. Aortta- ja mitraaliläpissä on kyseiselle läppätyypille tarkoitettu suuntaamaton läpän asetin. (Kuva 2)

HUOMIO: Ommellangat on katkaistava lyhyiksi, jotta ne eivät häiritse läppäpurjeiden liikkumista.

Kuva 14. Läpän asettimen poistaminen



9.6 Läppäpurjeiden liikkumisen arviointi ja läpän kiertäminen

Läppäpurjeiden liikkumisen testaus

Kun läppä on paikallaan, läppäpurjeiden vapaa liikkuminen on testattava. Läppäpurjeiden liikkuminen testataan kiertovälinekoettimen tai läppäpurjeen koettimen avulla liikuttamalla läppäpurjeita varovasti varmistaen, että ne avautuvat ja sulkeutuvat vapaasti.

VAROITUS: Testaa läppäpurjeiden liikkuminen ai-noastaan On-X LTI:n On-X- läppäpurjeen koettimella tai kiertovälineen päähän kiinnitettyllä läppäpurjeen koettimella.

Kiertäminen

Jos läppäpurjeet eivät liiku vapaasti, kierrä läppää varovasti kumpaankin suuntaan, kunnes se on asennossa, jossa se ei osu läppäpurjeisiin.

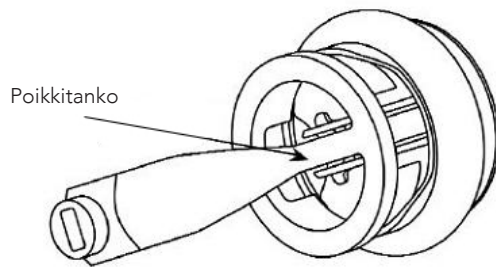
HUOMIO: Älä yritä kiertää läppää, jos tunnet huomattavaa vastusta kiertäessäsi. Lämpän kiertämisessä *in situ* tarvittavan vääntövoiman pitäisi olla suunnilleen sama kuin ennen implantointia tehtävän kiertämisen testauksen aikana. Jos kiertäminen vaatii huomattavasti enemmän voimaa, lopeta se. Jos kiertäminen on tarpeen, mutta sitä ei voi tehdä, poista läppä.

Kiertovälinettä voi käyttää joko instrumentin kahvan kanssa tai ilman sitä. Kiinnitä instrumentin kahva tarpeen mukaan kiertovälineeseen työntämällä instrumentin kahvan kärki kiertovälineen kahvan päässä olevaan aukkoon siten, että se napsahtaa tiukasti paikalleen.

VAROITUS: Käytä ainoastaan On-X LTI:n On-X-kiertovälinettä kiertäessäsi läppää *in situ*. Käytä vain vastavan kokoista kiertovälinettä. Vääränkokoisen kiertovälineen käyttö saattaa vahingoittaa läppää.

Kun läppäpurjeiden liikkumista testaava kiertoväline on läppäpurjeiden välissä ja poikkitanko on läpän purjeiden kääntöakselin kohdalla, työnnä läpän kiertoväline varovasti läpän sisään siten, että se asettuu helposti paikalleen (kuva 15).

Kuva 15. Lämpän kiertovälineen asettaminen



HUOMIO: Kiertovälinettä sisäänvietäessä ei pitäisi tuntua yhtään vastusta. Jos vastusta tuntuu, lopeta työntäminen ja poista kiertoväline ja kohdistu uudelleen, ennen kuin yrität työntää sen uudelleen.

Testaa läppäpurjeiden liikkuminen kiertämisen jälkeen. Jos läppäpurje ei liiku vapaasti, poista läppä.

9.7 Lämpän suunta

Aorttaläppä:

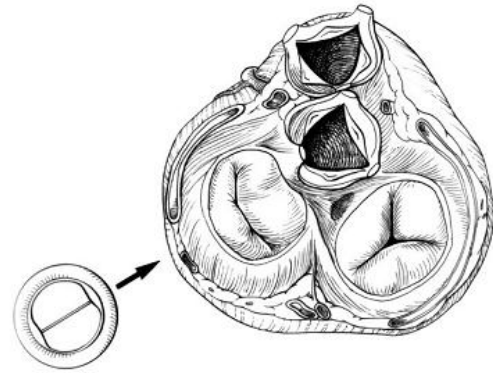
Kliinisissä tutkimuksissa ei ole määritetty suositeltavaa suuntaa On-X-aorttaläppäproteeseille, joissa on normaali, Conform-X- tai anatominen ompelurengas.

HUOMIO: Kun läppä on implantoitu, varmista silmä-määräisellä tarkastuksella, että sepelvaltimon aukot ovat vapaat.

Mitraaliläppä:

Kirjallisuuden perusteella mitraalilämpän kääntöakseli on sijoitettava anti-anatomiseen asentoon. Katso kuva 16.

Kuva 16. Anti-anatomisesti sijoitetun mitraalilämpän kääntöakseli



Mitraaliläppä, normaali ja Conform-X-rengas

10. LEIKKAUKSEN JÄLKEISET TIEDOT

10.1 Yhteensopivuus magneettikuvauksen (MRI) kanssa

* Huomautus: Seuraavat magneettikuvauslöydökset koskevat kaikenkokoisten On-X-sydänläppäproteesien ja ompelurenkaiden kokoonpanoja.

Ehdollisesti MR-turvallinen. 

On-X-sydänläppäproteesi, Conform-X-mitraaliläppäproteesi, koko 25–33*, on määritetty ehdollisesti MR-turvalliseksi ASTM:n (American Society for Testing and Materials International) määrittämän terminologian mukaisesti, nimike: 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.

Ei-kliinisessä testissä on osoitettu, että On-X Conform-X-mitraaliläppäproteesi, koko 25–33, on ehdollisesti MR-turvallinen. Potilas, jolla on tämä laite, voidaan kuvata turvallisesti laitteen asettamisen jälkeen seuraavissa olosuhteissa:

Staattinen magneettikenttä:

- Staattinen magneettikenttä enintään 3 teslaa
- Suurin sallittu spatiaalinen magneettikentän gradientti enintään 720 gaussia/cm.

Magneettikuvaukseen liittyvä kuumentuminen:

Ei-kliinisessä testissä On-X-sydänläppäproteesi, Conform-X-mitraaliläppäproteesi, koko 25–33, sai aikaan seuraavanlaisen lämpötilan nousun 15 minuutin pituisen magneettikuvauksen aikana (eli pulssisekvenssiä kohden) 3 teslan magneettikuvauksjärjestelmässä (3 teslaa/128 MHz, Excite, HDx, ohjelmisto 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Suurin lämpötilan muutos +1,6 °C

Täten On-X Conform-X -mitraaliläppäproteesille (koko 25–33) tehdyt magneettikuvauksen kuumentumiskokeet, jotka tehtiin 3 teslan magneettikuvausjärjestelmässä käyttäen vartalon RF-lähetys-/vastaanottokelaa koko kehon keskimääräisellä SAR-arvolla 2,9 W/kg (eli liittyen kalorimetrillä mitattuun koko kehon keskimääräiseen arvoon 2,7 W/kg), osoittivat, että suurin näissä olosuhteissa esiintynyt kuumentumisen määrä oli yhtä suuri tai pienempi kuin +1,6 °C.

Artefaktit:

Magneettikuvan laatu voi vaarantua, jos tutkittava kohde on täsmälleen samalla alueella tai suhteellisen lähellä On-X Conform-X -mitraaliläppäproteesin (koko 25–33) sijaintia. Magneettikuvausparametrien optimointi voi olla tarpeen, koska proteesi heikentää kuvanlaatua.

Pulssisekvenssi	Signaalittoman alueen koko (mm ²)	Tason suunta
T1-SE	1 090	Yhdensuuntainen
T1-SE	686	Kohtisuora
GRE	1 478	Yhdensuuntainen
GRE	1 014	Kohtisuora

10.2 Tuotteiden palauttaminen

Kaikkiin tuotepalautuksiin tarvitaan On-X LTI:n asiakaspalvelun etukäteen antama lupa. Läppään ja palautuslupaan liittyvät kysymykset tulee osoittaa asiakaspalveluun.

Lisensointi: Yhdysvaltojen patentit nro 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; hyväksytty hakemus, sarjanumero 09/010 449; hyväksytty hakemus, sarjanumero 09/224 816; sekä muut luvat ja vireillä olevat patentit.

11. POTILAAN TIEDOT

11.1 Potilaan rekisteröinti

Jokaisessa läppäpakkauksessa on potilaan rekisteröintikortti ja implantin rekisteröintikortti. On-XLTI pyytää täyttämään implantin rekisteröintikortin välittömästi ja lähettämään postituskopion On-XLTI:n asiakaspalveluun. Jos läppäimplantteja on useita, täytä kortti jokaiselle läppälle. On-X LTI käyttää näitä tietoja tiedotustarkoituksissa sekä helpottaakseen sairaalan varaston täydennystä. Kaikki potilastiedot säilytetään luottamuksellisina, ja potilaan tunnistetietojen julkaisu voidaan kieltää lain salliessa.

11.2 Potilaskortti

Proteesin mukana toimitetaan potilaskortti. Potilaiden on pyydettävä täyttämään kortti ja pitämään se aina mukanaan.

11.3 Potilastiedote

On-XLTI:ltä on saatavissa potilastiedote, jonka lääkäri voi halutessaan antaa potilaalle ennen kotiutusta. Tiedotteita on pyynnöstä saatavissa ON-XLTI:n myyntiedustajalta.

12. TAKUUN VASTUUVAPAUSLAUSEKE

Huomioiden edellä mainitut komplikaatiot, joita saattaa esiintyä minkä tahansa sydänläppäproteesin käytön yhteydessä, sekä samaten edellä esitetyt vahingot, joita voi mahdollisesti syntyä ennen implantointia, implantoinnin aikana tai sen jälkeen, On-X LTI takaa ainoastaan, että tuote vastaa On-X LTI:n vakiovaatimuksia. On-X LTI ei myönnä mitään muuta takuuta koskien tuotteen toimintaa käytössä, eikä On-X LTI ota minkäänlaista vastuuta tämän tuotteen käytön tuloksista. Tuotteen käyttöön liittyvät riskit ovat kokonaisuudessaan ostajan vastuulla. On-X LTI kieltäytyy kaikista muista tuotetta koskevista takuista, ilmaistusta tai oletetuista, mukaan lukien takuut tuotteen virheettömyydestä tai soveltuvuudesta tiettyyn tarkoitukseen. On-X LTI ei ole vastuussa mistään tuotteen käyttöön liittyvistä suorista, taloudellisista, oheis- tai seurausmenetyksistä, vahingoista tai kuluista. Kenelläkään henkilöllä ei ole lupaa muuttaa mitään näistä ehdoista tai sitoa On-X LTI:tä lisävastuuseen tai -takuuseen tuotteen käytön osalta.

LIITE A

Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) edellyttämät kliiniset tiedot

1. HAITTAVAIKUTUKSET

Eurooppalaisessa myyntilupaa edeltävässä tutkimuksessa yhteensä 184 On-X-aorttaläppäproteesia implantoitiin 184 potilaalle 11 tutkimuskeskuksessa. Keskimääräinen seuranta-aika oli 2,2 vuotta (vaihteluväli 0–4,0 vuotta), yhteensä 411,8 potilasvuotta. Mitraalisijaintiin implantoitiin 229 läppää 229 potilaalle 16 tutkimuskeskuksessa. Mitraaliläppien keskimääräinen seuranta-aika oli 1,8 vuotta (vaihteluväli 0–4,5 vuotta), yhteensä 417,9 potilasvuotta.

Aorttaläppäpotilaiden osalta tutkimuksen aikana esiintyi seitsemän kuolemantapausta, joista kaksi määritettiin läppäperäiseksi. Aorttaläppään liittyvien kuolemantapausten syyt olivat varhainen tromboembolia (1 potilas) ja selittämätön äkkikuolema (1 potilas). Mitraaliläppäpotilaiden osalta tutkimuksen aikana esiintyi 18 kuolemantapausta, joista kolme määritettiin läppäperäiseksi. Mitraaliläppään liittyvien kuolemantapausten syyt olivat varhainen hallitsematon verenvuoto (1 potilas) ja selittämätön äkkikuolema (2 potilasta).

1.1 Havaitut haittavaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukoissa 3 ja 4.

2. KLIINISET TUTKIMUKSET

2.1 Myyntilupaa edeltävät tutkimukset

On-X-sydänläppäproteesin myyntilupaa edeltävien kliinisten tutkimusten tarkoituksena oli tutkia läpän turvallisuutta ja tehokkuutta aortta- ja mitraaliläpän korvaavana proteesina. Isoloitua aorttaläpän vaihtoa tarvitsevia potilaita otettiin mukaan tutkimukseen vuosien 1996 ja 2000 välillä, ja tutkimus tehtiin 11 keskuksessa kansainvälisenä prospektiivisena, ei satunnaistettuna monikeskustutkimuksena, jossa käytössä oli retrospektiiviset kontrollit. Isoloitua mitraaliläpän vaihtoa tarvitsevia potilaita otettiin mukaan tutkimukseen vuosien 1996 ja 2001 välillä, ja tutkimus tehtiin 16 keskuksessa kansainvälisenä prospektiivisena, ei satunnaistettuna monikeskustutkimuksena, jossa käytössä oli retrospektiiviset kontrollit.

Aorttaläpän potilaskohorttiin kuului 184 potilasta (121 miestä, 63 naista), jotka olivat iältään 20–80 vuotta (keskiarvo 60,2 vuotta). Kumulatiivinen seuranta-aika oli 411,8 potilasvuotta ja keskimääräinen seuranta-aika 2,2 vuotta (keskihajonta = 0,8 vuotta, vaihteluväli = 0–4,0 vuotta). Mitraaliläpän potilaskohorttiin kuului 229 potilasta (86 miestä, 143 naista), jotka olivat iältään 21–78 vuotta (keskiarvo 59,2 vuotta). Kumulatiivinen seuranta-aika oli 417,9 potilasvuotta ja keskimääräinen seuranta-aika 1,8 vuotta (keskihajonta = 1,3 vuotta, vaihteluväli = 0–4,5 vuotta).

Taulukoissa 5 ja 6 on esitetty potilaiden demografiset tiedot ennen leikkausta ja leikkauksen aikana. Kaaviossa 1 on esitetty implantoitujen potilaiden määrä verrattuna seurannan kestoon. Taulukko 7 sisältää implantoinnin tiedot läppäkokokohtaisesti mukaan lukien implantoitujen potilaiden määrän ja potilasvuosien määrän.

Tutkimusten turvallisuuteen liittyviä päätetapahtumia olivat komplikaatiot; tiettyjen komplikaatioiden esiintyminen tai esiintymättömyys varmistettiin verianalyysillä. Turvallisuustulokset on esitetty taulukoissa 3 ja 4. Tehokkuutta mittaavia päätetapahtumia olivat New Yorkin sydänyhdistyksen (NYHA) luokitus ja kaikukardiografiamittaukset. NYHA-luokitus- ja veritiedot hankittiin ennen leikkausta, leikkauksen aikana sekä leikkauksen jälkeen 3 ja 6 kuukauden ja vuoden kuluttua sekä sen jälkeen vuosittain. Hemodynaamiset tiedot hankittiin, kun potilas kotiutettiin, sekä vuoden kuluttua leikkauksesta. Nämä tehokkuustulokset on esitetty taulukoissa 8 ja 9.

2.2 Myyntiluvan jälkeinen tutkimus verenhennuslääkityksen alhaisemmasta tavoitearvosta

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, verenhennuslääkitystä arvioivassa kliinisessä On-X-läppätutkimuksessa (PROACT) arvioitiin, onko On-X-läppäproteesipotilaita turvallista ja tehokasta hoitaa vähemmän voimakkaalla verenhennuslääkityksellä verrattuna ACC:n/AHA:n (American College of Cardiology/American Heart Association) tai ACCP:n (American College of Chest Physicians) tällä hetkellä suosittelemaan ohjeistukseen potilaille, joille asennetaan kaksipurjeinen mekaaninen läppäproteesi. Ensimmäiselle kohortille tehdyn tutkimuksen ja analyysin avulla normaalia antikoagulanttihoitoa verrattiin INR-arvoon 1,5–2,0 korkean riskitason potilailla, joille tarvittiin aorttaläpän vaihto (AVR).

Tutkimusasetelma ja potilaiden valitseminen
PROACT-tutkimuksessa korkean riskin AVR-ryhmälle tehtiin prospektiivinen, satunnaistettu, sokkouttamaton, kontrolloitu tutkimus, jossa tuloksia verrattiin On-X-läpällä tehdyn aorttaläpän vaihdon (AVR) jälkeen. Kyseessä oli monikeskustutkimus, jossa oli mukana 36 pohjoisamerikkalaista tutkimuskeskusta, 35 Yhdysvalloista ja yksi Kanadasta. Tähän AVR-kohorttiin hankittiin yhteensä 425 potilasta, joilla oli suuri läppätromboosin ja tromboemبولian riski. Potilaiden hankinta aloitettiin kesäkuussa 2006 ja lopetettiin korkean riskin AVR-ryhmän osalta lokakuussa 2009. Seurantatietoja oli saatavilla tähän raporttiin 1.9.2014 saakka. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat läppätromboosin, tromboemبولian, verenvuodon, uusintaleikkauksen, eksplantoinnin sekä yleisen ja läppäperäisen kuolleisuuden esiintymismäärät STS:n/AATS:n (Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery) määrittämien läppätutkimusohjeiden mukaan. Näiden kahden ryhmän välistä paremmuudetto muutta arvioitiin käyttäen läppätromboosin, tromboemبولian ja verenvuotoasteen yhdistelmää sekä paremmu-

dettomuusmarginaalia 1,5 % (absoluuttinen). Otoskoko määritettiin yksisuuntaisella suhteellisen osuuden testillä, tyyppiin I virhe 0,05 ja tehokkuus 80 %, paremmuudettomuushypoteesin testaamiseksi.

Potilaiden soveltuvuuskaiteerit

Potilaiden soveltuvuuskaiteerit olivat seuraavat:

1. Potilaan kliiniseen indikaatioon soveltuu isoloitu AVR.
2. Potilaalla on seuraavassa mainittu sairaus, jonka perusteella hän asettuu 'korkean riskin' ryhmään: krooninen eteisvärinä, vasemman kammion ejektiofraktio < 30 %, vasemman eteisen laajentuman läpimitta > 50 mm, spontaaneja kaikukontrasteja vasemmassa eteisessä, patologisia muutoksia verisuonistossa, neurologisia tapahtumia, hyperkoagulabiliteetti (määritelmä jäljempänä), vasemman tai oikean kammion aneurysma, verihäiriöiden vasteettomuus aspiriinille tai klopidogreelille sekä estrogeenikorvaushoitoa saavat naiset.
3. Myötäseuraava sydänleikkaus, mukaan lukien sepelvaltimon ohitusleikkaus, mitraali- tai trikuspidaaliläpän korjaus, nousevan aortan vaihto sekä sokkeloleikkaus (Maze) olivat sallittuja.
4. Aikuispotilaat (ikä vähintään 18 vuotta)

Potilaiden poissulkukriteerit

Tärkeimmät potilaiden poissulkukriteerit olivat seuraavat:

1. Oikean puolen läpän vaihto
2. Kahden läpän (aortta ja mitraali) vaihto
3. Potilaalla on aktiivinen endokardiitti implantointihetkellä
4. Aikaisempi diagnosoitu tai epäilty tromboembolinen tapahtuma tai laskimontukkotulehdus, joka esiintyy tai lievenee vuoden kuluessa ennen tutkimuksen alkua
5. Kiireellistä hoitoa vaativat potilaat

AVR-potilailla esiintyvä hyperkoagulabiliteetti määritettiin seuraavilla verikokeilla, jotka otettiin ennen leikkausta ennen varfariinihoidon aloittamista: resistanssi aktivoitua proteiini C:tä kohtaan (tekijä V Leiden mutaatio), protrombiinin mutaatio, antitrombiinin III toiminta, proteiinin C toiminta, proteiinin S toiminta, tekijän VIII toiminta sekä matalatiheyksinen lipoproteiini (kolesteroli). AVR-potilaiden resistanssi aspiriinia tai klopidogreeliä kohtaan määritettiin kliinisillä laboratoriotesteillä: aspiriinille virtsan 11-dehydro-tromboksaani B2 (vaihdettiin myöhemmin veren tromboksaani A2:ksi) ja klopidogreelille P2Y12:n inhibointi.

Testi- ja kontrolliryhmien satunnaistaminen

Kaikille potilaille annettiin rutiinomaisesti varfariinia INR-tavoitearvolla 2,0–3,0 sekä 81 mg aspiriinia päivittäin ensimmäisten kolmen kuukauden ajan leikkauksen jälkeen. Satunnaistaminen suoritettiin 90 päivää leikkauksen jälkeen käyttäen normaalin satunnaistamismenetelmän

Mersenne Twister -algoritmia verkossa olevan satunnaistamismoduulin kautta.

Testiryhmä: Ensimmäisten 3 kuukauden ajan leikkauksen jälkeen varfariinia INR-tavoitearvolla 2,0–3,0 sekä aspiriinia 81 mg/vrk. Kolmen kuukauden kuluttua varfariinianos pienennettiin INR-tavoitearvon 1,5–2,0 mukaiseksi ja aspiriinia annettiin 81 mg/vrk.

Kontrolliryhmä: Leikkauksen jälkeen varfariinia INR-tavoitearvolla 2,0–3,0 ja aspiriinia 81 mg/vrk koko tutkimusjakson ajan.

Jos testiryhmään kuuluvalla potilaalla esiintyi tromboembolinen tapahtuma, hänelle vaihdettiin normaali anti-koagulaatiohoito (INR, 2,0–3,0 plus aspiriinia 81 mg/vrk), joskin tällaiset potilaat pidettiin testiryhmässä hoitoaikana mukaisesti.

Ensisijaiset päätetapahtumat

Ensisijaisia päätetapahtumia olivat suuret verenvuodot, vähäiset verenvuodot, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), iskeeminen aivohalvaus, perifeerinen tromboembolia, läppätromboosi, näiden tapahtumien yhdistelmä, uusintaleikkaus, eksplantointi sekä yleinen ja läppäperäinen kuolleisuus.

Toissijaiset päätetapahtumat

Toissijaisia päätetapahtumia olivat endokardiitti, hemolyysi, hemolyyttinen anemia, paravalvulaarinen vuoto, rakenteellinen tai ei-rakenteellinen toimintahäiriö, leikkauksen jälkeinen NYHA (New York Heart Association) -toimintakyyluokka sekä kaikukardiografialla määritetty hemodynamiikka (huippugradientti, keskigradieni, efektiivinen läppäaukon alue ja läpän takaisinvirtaus).

Seuranta-aikataulu

Potilaiden seuranta tehtiin henkilökohtaisilla käynneillä 3 kuukautta, 6 kuukautta ja 1 vuosi leikkauksen jälkeen ja sen jälkeen vuosittain 2–5 vuoden ajan ja enintään 8 vuotta leikkauksen jälkeen, josta kokonaisuudessaan kertyi FDA:n edellyttämät 800 potilasseurantavuotta. Näiden käyntien aikana tehtiin EKG- ja kaikukardiografiatutkimukset tutkimussuunnitelman ja kliinisen tarpeen mukaisesti. Kaikkia varfariinihoitoa saavia potilaita seurattiin viikoittaisella INR-kotitestillä puhelimen tai verkkotietokannan välityksellä. Seuranta jatkettiin 1.9.2014 saakka, ja siihen osallistui 98 % potilaista.

INR-arvon hallinta

Kaikki potilaat saivat kotikäyttöisen INR-mittarin satunnaistamisen yhteydessä. INR-kontrolli suoritettiin viikoittaisten kotona tehtävien testien avulla kliinisten tutkimuskeskusten säätäessä varfariiniannoksia INR-arvon vaihtelun minimoimiseksi ja INR-tavoitearvoalueella pysymisajan maksimoimiseksi. Kotimittauksen ohjeiden noudattaminen todettiin kuukausittain tehtyjen testien tiheyden perusteella.

Tilastollinen analyysi

Deskriptiiviset tilastot, mukaan lukien keskiarvo ja keskihajonta, laadittiin numeerisista mittauksista. Varhaisia haittavaikutuksia olivat ennen satunnaistamista esiintyneet haittavaikutukset, ja ne laskettiin prosenttiarvoina. Myöhäisten (satunnaistamisen jälkeen esiintyvien) haittavaikutusten linearisoidut osuudet, %/potilasvuosi, laskettiin perusjoukon turvamarginaalin perusteella kaikilta potilailta, joille oli annettu vähintään yksi annos tutkimuslääkettä. Kaplan-Meierin elinaikataulukäyrät laskettiin 'kulunut aika tapahtumaan' -datasta, satunnaistamishetkestä ensimmäiseen tapahtumaan. Analyysit tehtiin Statistical Analysis Systemin tilasto-ohjelmistolla, versio 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

TULOKSET

Kesäkuun 2006 ja lokakuun 2009 välillä PROACT-tutkimukseen otettiin mukaan 425 potilasta korkean riskin AVR-ryhmään. Näistä 425 potilaasta 185 satunnaistettiin kolme kuukautta leikkauksen jälkeen testiryhmään ja 190 satunnaistettiin kontrolliryhmään. Seurantajakso oli keskimäärin 3,82 vuotta päättyen 1.9.2014 (878,6 potilasvuotta kontrolliryhmässä ja 766,2 potilasvuotta testiryhmässä). Loput 50 potilasta poistettiin tutkimuksesta ennen satunnaistamista seuraavista syistä: kuolema (n = 8), haittavaikutuksen aiheuttama poissulkeminen tutkimussuunnitelman mukaan (n = 10), muu leikkaus tai ei leikkausta (n = 14), keskeyttäminen potilaan tai lääkärin aloitteesta (n = 11), tutkimussuunnitelman kriteerin mukainen poissulkeminen (n = 3), eksplantointi (n = 1) ja seurannan puuttuminen (n = 3). Keskimääräinen ikä leikkauksen aikana oli 55,8±12,0 vuotta (vaihteluväli 22–85) kontrolliryhmässä ja

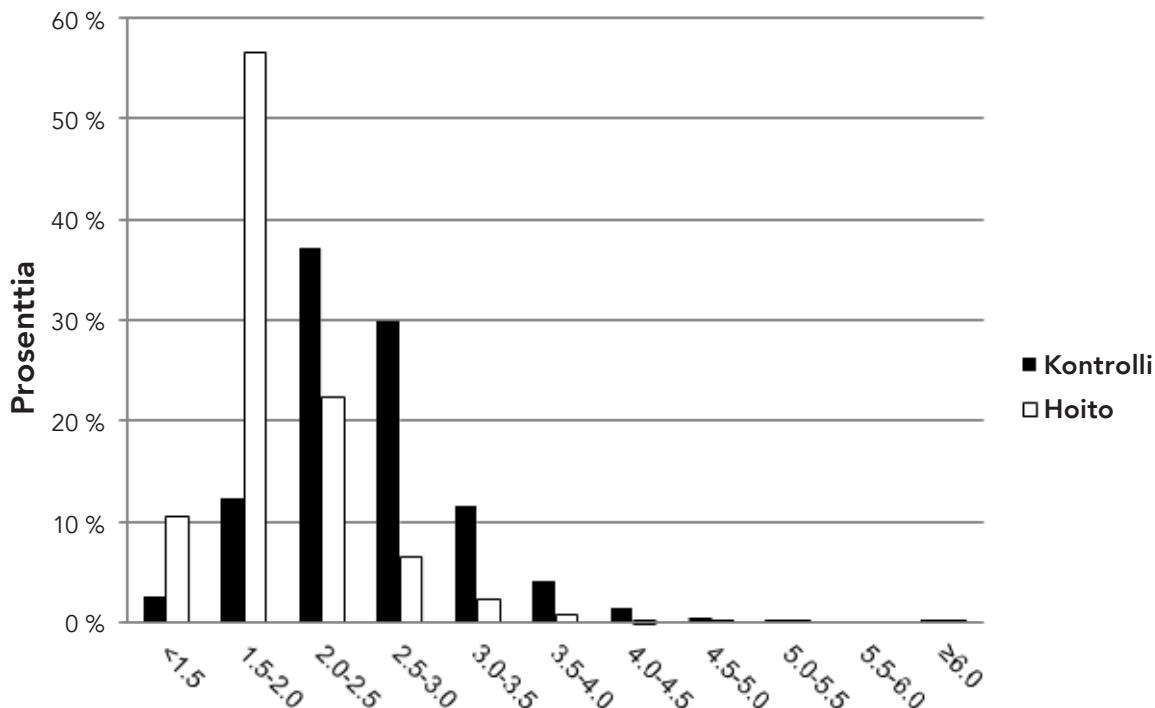
54,1±13,0 vuotta (vaihteluväli 20–83) testiryhmässä (p = 0,187). Kontrolliryhmässä miehiä oli 81 % ja testiryhmässä 80 % (p = 0,898).

Näiden kahden ryhmän väliset vertailut natiivin läpän patologisten muutosten, läppävaurion, leikkausta edeltävän NYHA-toimintakykyluokan, kliinisten riskitekijöiden ja epänormaalien laboratoriotulosten osalta on esitetty taulukossa 10. Tilastollisesti merkittäviä eroja ei esiintynyt.

Potilaat katsottiin minimaalisesti myöntyviksi, jos heidän mittausfrekvenssinsä oli vähintään kaksi kertaa kuukaudessa, noin kaksi kertaa niin usein kuin perinteinen INR-arvon seuranta kliinisessä avohoitoyksikössä. Potilaat katsottiin täysin myöntyviksi, kun heidän mittausfrekvenssinsä oli 2–3 kertaa kuukaudessa. Ihanteellisesta kotimittauksesta olisi saatu keskimääräiseksi mittausväliksi 7 vuorokautta. Oheisessa tutkimuksessa mittausväli oli keskimäärin 9 vuorokautta kummassakin ryhmässä. Yli 80 % potilaista oli minimaalisesti myöntyviä kotimittaus-toimenpiteisiin, > 20 % oli ihanteellisesti myöntyviä ja 96 % kaikista potilasta yritti suorittaa kotimittauksen ainakin kerran. Yhteensä 4 % potilaista kieltäytyi tekemästä INR-mittausta kotona, ja paikallinen lääkäri mittasi heidän arvonsa sairaalakäynnillä. Keskimääräinen INR-arvo oli 1,89±0,49 (mediaani 1,80) testipotilailla (tavoite 1,5–2,0) ja 2,50±0,63 (mediaani 2,40) kontrollipotilailla (tavoite 2,0–3,0).

Kuvassa 17 on esitetty kummankin ryhmän INR-mittausten jakauma, josta käy ilmi, että testiryhmässä oli alhaisemmat INR-tasot. Mitatuista INR-arvoista 64,1 % oli tavoitearvojen sisällä testiryhmässä ja 70,4 % kontrolliryhmässä. Testiryhmän tavoitearvojen sisällä pysyvä prosent-

Kuva 17. INR-arvojakaumat



tiosuus oli vastaava kuin kontrolliryhmässä tavoitearvojen pienemmästä vaihteluvälisestä huolimatta. INR-arvojen keskiarvo ja mediaani olivat tavoitearvojen sisällä kummassakin ryhmässä. Lukemien $> 3,0$ tai $< 1,5$ osuus oli 17,3 % kontrolliryhmässä ja 13,5 % testiryhmässä.

Ensisijaisten päätetapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 11. Myöhäisten tapahtumien linearisoidut osuudet osoittivat, että testiryhmässä esiintyi vähemmän tapahtumia sekä suurten että vähäisten verenvuotojen osalta.

Tromboottisten tapahtumien määrät olivat samanlaiset ryhmien välillä. Verenvuototapahtumien ero ryhmien välillä oli huomattava testiryhmän eduksi. Myös kuolleisuusasteet olivat samanlaisia ryhmien välillä. Muiden sekundaaristen läppäperäisten tapahtumien osuudet, joita ei esitetä taulukossa 11, olivat kaikki < 1 %/potilasvuosi, ja myös ne olivat samanlaisia ryhmien välillä.

Ennen satunnaistamista neljä potilasta kuoli ensimmäisten 30 päivän aikana ja neljä potilasta kuoli 30 ja 90 päivän välillä. Näiden neljän varhaisen kuoleman syyt olivat kardiogeeninen sokki, monielinvaurio, kummankin kammion vajaatoiminta ja munuaisvikaan johtava ateroembolinen tauti. Kaikki nämä esiintyivät kahden päivän kuluttua leikkauksesta. Neljä kuolemantapausta, jotka esiintyivät 30–90 päivää leikkauksen jälkeen, olivat äkkikuolemia, joiden aiheuttajina olivat tuntematon syy, proteesin endokardiitti, aivoverenvuoto ja rytmihäiriöt.

Satunnaistamisen jälkeen äkkikuoleman esiintyvyyttä oli samanlainen kummassakin ryhmässä (kolme tapausta kummassakin ryhmässä). Kontrolliryhmässä oli kolme sydänkuolemaa ja testiryhmässä niitä ei ollut yhtään. Läppäperäisiä kuolemantapauksia olivat kaksi aivoverenvuototapausta ja yksi maha-suolikanavan verenvuoto kontrolliryhmässä sekä yksi iskeeminen aivohalvaus ja yksi aivoverenvuototapausta testiryhmässä. Muut myöhäiset kuolemantapaukset todettiin riippumattomalla arvioinnilla ei-läppäperäisiksi, ja niitä oli seitsemän tapausta kummassakin ryhmässä.

Uusintaleikkausten ja eksplantoitien laadullisen arvioinnin mukaan uusintaleikkausten ja eksplantoitien tyypit ja syyt olivat samankaltaisia ryhmien välillä. Yleisin kirurginen toimenpide ennen satunnaistamista oli perioperatiivisen verenvuodon uusintatarkastelu, jota esiintyi 22 kertaa (5,2 prosenttia 425 potilaasta tai noin puolet kaikista perioperatiivisen verenvuodon tapauksista). Uuden tahdistimen asennus 14 vuorokauden sisällä oli toiseksi yleisin toimenpide, ja se tehtiin 19 potilaalle (4,5 prosenttia 425 potilaasta). Muita varhaisia toimenpiteitä vaativat maha-suolikanavan verenvuoto, proteesin endokardiitti, johtimen uusinta rintalastan alueella sekä okkulttinen raskaus, joista kukin esiintyi kerran. Satunnaistamisen jälkeen läppäperäiset uusintaleikkaukset liittyivät proteesin endokardiittiin, paravalvulaariseen vuotoon, tromboosiin, perifeeriseen trombektomiaan, verenvuotoon ja sydämensiirtoon. Kaiken kaikkiaan satunnaistamisen jälkeisten uusintaleikkausten osuus oli 0,46 %/potilasvuosi

kontrolliryhmässä ja 0,91 %/potilasvuosi testiryhmässä, ja eksplantoitien osuus oli 0,34 % kontrolliryhmässä ja 0,91 % testiryhmässä. Uusintaleikkausten ja eksplantoitien tyypit ja määrät olivat samanlaisia ryhmien välillä.

TIA määritettiin neurologiseksi oireeksi, jonka kesto oli ≤ 3 vuorokautta. Kontrolliryhmässä esiintyi seitsemän TIA-tapausta keskimääräisellä 1,6 vuorokauden kestolla, ja testiryhmässä niitä oli 11 tapausta keskimäärin yhden vuorokauden kestolla. Kaikki nämä tapaukset olivat lyhytaikaista sokeutta, tunnottomuutta, heikkoutta tai pistelyä potilailla, joiden tietokonetomografia- tai magneettikuvaukset eivät osoittaneet verenkierron poikkeavuutta tai uutta aivoinfarktia. Kontrolliryhmässä esiintyi seitsemän iskeemistä aivohalvausta, ja testiryhmässä niitä esiintyi kuusi. Näistä kolme sekä kontrolliryhmän että testiryhmän tapausta korjaantui kolmen vuorokauden sisällä, mutta tietokonetomografia- ja magneettiresonanssikuvauksen tulokset olivat positiivisia. Neljällä kontrolliryhmän potilaalla ja kahdella testiryhmän potilaalla esiintyi pysyvä neurologinen oire, ja yksi testiryhmän potilas kuoli aivohalvaukseen toisena päivänä leikkauksen jälkeen. Neurologisen tromboemolian tapaukset kahdessa ryhmässä olivat samanlaisia, kuten on kuvattu taulukossa 11.

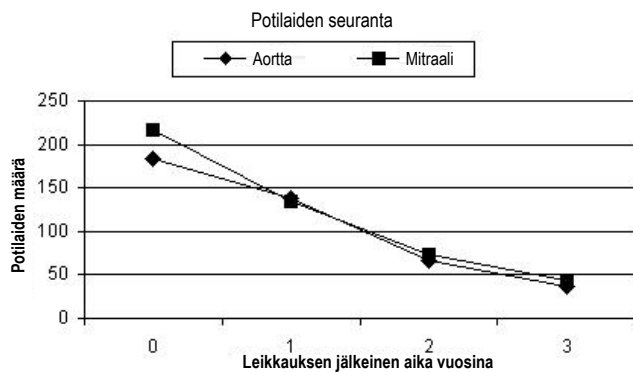
Läppätromboosi oli laadullisesti erilainen kuin tromboembolia siten, että kaikki neljä läppätromboositapausta esiintyivät potilailla, jotka olivat lopettaneet varfariinihoidon lääkärin ohjeen vastaisesti. Nämä tapaukset hoidettiin läpän eksplantoinnilla (yksi tapaus kontrolliryhmässä ja yksi testiryhmässä), trombektomialla yhdessä tapauksessa, ja yksi tapaus korjaantui spontaanisti varfariinilääkityksen palauttamisella. Kaikki neljä potilasta toipuivat.

Primaarisista päätetapahtumista kontrolli- ja testiryhmässä yhteensä 46 tapausta oli suuria verenvuotoja, 44 tapausta vähäisiä verenvuotoja, 13 tapausta oli iskeemisiä aivohalvauksia ja 18 oli TIA-tapauksia. Suuret verenvuodot luokiteltiin edelleen seuraavasti: viisi aivoverenvuotoa, 27 maha-suolikanavan verenvuotoa, kolme hematoomaa, kaksi nenäverenvuotoa ja yhdeksän muuta verenvuototapausta. Aivoverenvuototapaukset johtivat kolmeen kuolemaan ja kahteen pysyvään oireeseen. Iskeeminen aivohalvaus aiheutti yhden kuolemantapauksen ja kuusi pysyvää oiretta. Kuusi potilasta toipui täydellisesti < 3 vuorokauden sisällä. Taulukossa 11 verenvuoto- ja aivotapahtumat on ryhmitelty kontrolliryhmässä ja testiryhmässä esiintyneiksi tapahtumiksi.

Tutkimuksen hypoteeseja testattiin paremmuudettomuusanalyyysien avulla, ja ne on esitetty taulukossa 12. Nämä analyysit osoittavat, että testiryhmä ei ole huonompi kontrolliryhmään nähden käytetyllä paremmuudettomuusmarginaalilla 1,5 %. Tutkimussuunnitelma edellytti myös objektiivisten suorituskykykriteerien (OPC) vertailuja, ja ne on esitetty taulukossa 13. Tutkimus katsottiin onnistuneeksi, jos OPC-tapahtumien osuuksien oli oltava vähemmän kuin kaksi kertaa vastaava OPC, joka voidaan nähdä taulukosta.

Kaavio 1: Potilaiden seuranta ajan kuluessa

Potilaat, joille implantoitiin aorttaläppä N = 184
 Kumulaatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta
 Potilaat, joille implantoitiin mitraaliläppä N = 229
 Kumulaatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta



Seuratut potilaat, Nf	Kotiutus	1 vuosi leikkauksen jälkeen	2 vuotta leikkauksen jälkeen	3 vuotta leikkauksen jälkeen
	Aortta	184	138	66
Mitraali	216	134	74	44

Taulukko 3: Aorttaläpän vaihdon yhteydessä havaitut haittavaikutukset¹

Kaikki implanttipotilaat, N = 184, kumulaatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta

Komplikaatio	Varhaiset tapahtumat		Myöhäiset tapahtumat ²		Ei tapahtumia ³ , % (SE)	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/potilasvuosi	1 vuosi leikkauksen jälkeen (n=138)	3 vuotta leikkauksen jälkeen (n=37)
Kuolleisuus (kaikki)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Kuolleisuus (läppäperäinen)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokardiitti	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Eksplantointi	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemolyysi⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Verenvuoto ⁶ (kaikki)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Verenvuoto (suuri)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Paravalvulaarivuoto (kaikki)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Paravalvulaarivuoto (suuri)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Ei-rakenteellinen läpän toimintahäiriö	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Uusintaleikkaus (läppäperäinen)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Rakenteellinen läpän toimintahäiriö	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolia	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Tromboosi	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Huomautuksia:

- Tiedot eivät sisällä tuloksia tapauksista, joissa vaihdettiin kaksi läppää.
- Myöhäiset tapahtumat laskettu linearisoituna osuuksina kaikkien potilasvuosien perusteella.
- Tapahtuman puuttuminen laskettiin Kaplan-Meierin menetelmän mukaisesti. SE = keskivirhe.
- n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä; N = tutkimuspotilaiden kokonaismäärä.
- Päälaboratoriossa tehdyt veritutkimukset osoittivat, että läppä saa aikaan matalatasoisen täysin kompensoidun hemolyysin, jolle on tyypillistä SLDH:n nousu keskiarvon ollessa normaalilla alueella, haptoglobiinin lasku alle normaalin tason 69 prosentilla potilaista, joille vaihdettiin aorttaläppä (AVR), ja 65 prosentilla potilaista, joille vaihdettiin mitraaliläppä (MVR), yhden vuoden kuluttua, ja kaikki muut analytit normaalilla vaihteluvälillä.
- Käytetyt antikoagulaatioaineet raportoitiin. INR-arvon tavoitearvo oli 2,5–3,5 AVR-tapauksissa ja 3,0–4,5 MVR-tapauksissa.

Taulukko 4: Mitraaliläpän vaihdon yhteydessä havaitut haittavaikutukset¹

Kaikki implanttipotilaat, N = 229, kumulatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta

Komplikaatio	Varhaiset tapahtumat		Myöhäiset tapahtumat ²		Ei tapahtumia ³ , % (SE)	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/potilasvuosi	1 vuosi leikkauksen jälkeen (n=134)	3 vuotta leikkauksen jälkeen (n=44)
Kuolleisuus (kaikki)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Kuolleisuus (läppäperäinen)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokardiitti	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Eksplantointi	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolyyysi⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Verenvuoto ⁶ (kaikki)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Verenvuoto (suuri)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Paravalvulaarivuoto (kaikki)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Paravalvulaarivuoto (suuri)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Ei-rakenteellinen läpän toimintahäiriö	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Uusintaleikkaus (läppäperäinen)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Rakenteellinen läpän toimintahäiriö	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolia	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Tromboosi	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Huomautuksia:

- Tiedot eivät sisällä tuloksia tapauksista, joissa vaihdettiin kaksi läppää.
- Myöhäiset tapahtumat laskettu linearisoituina osuuksina kaikkien potilasvuosien perusteella.
- Tapahtuman puuttuminen laskettiin Kaplan-Meierin menetelmän mukaisesti. SE = keskivirhe.
- n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä; N = tutkimuspotilaiden kokonaismäärä.
- Päälaboratoriossa tehdyt veritutkimukset osoittivat, että läppä saa aikaan matalatasoisen täysin kompensoidun hemolyyysin, jolle on tyypillistä SLDH:n nousu keskiarvon ollessa normaalilla alueella, haptoglobiinin lasku alle normaalin tason 69 prosentilla AVR-potilaista ja 65 prosentilla MVR-potilaista yhden vuoden kuluttua, ja kaikki muut analytit normaalilla vaihteluvälillä.
- Käytetyt antikoagulaatioaineet raportoitiin. INR-arvon tavoitearvo oli 2,5–3,5 AVR-tapauksissa ja 3,0–4,5 MVR-tapauksissa.

Taulukko 5: Potilaiden demografiset tiedot ennen leikkausta**Aorttaläppäpotilaiden demografiset tiedot ennen leikkausta**

Kaikki implanttipotilaat, N = 184,

Kumulatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta

Potilaan ominaisuus	N	% (n/N) ¹
Ikä implantointihetkellä, vuotta	60,2 ± 8,4	
Sukupuoli:		
• Mies	121	65,8 %
• Nainen	63	34,2 %
NYHA-luokitus:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Tunteamaton	0	0,0 %
Läppävaurio:		
• Stenoosi	86	46,7 %
• Vajaatoiminta	39	21,2 %
• Useita	59	32,1 %
• Muu	0	0 %

Huomautuksia: 1. n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä; N = tutkimuspotilaiden kokonaismäärä.

Mitraaliläppäpotilaiden demografiset tiedot ennen leikkausta

Kaikki implanttipotilaat, N = 229,

Kumulatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta

Potilaan ominaisuus	N	% (n/N) ¹
Ikä implantointihetkellä, vuotta	59,2 ± 10,6	
Sukupuoli:		
• Mies	86	37,6 %
• Nainen	143	62,4 %
NYHA-luokitus:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Tunteamaton	4	1,7 %
Läppävaurio:		
• Stenoosi	29	12,7 %
• Vajaatoiminta	111	48,5 %
• Useita	87	38,0 %
• Muu	2	0,9 %

Huomautuksia: 1. n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä; N = tutkimuspotilaiden kokonaismäärä.

Taulukko 6: Potilaiden demografiset tiedot leikkauksen aikana¹

Aorttaläppäpotilaiden demografiset tiedot leikkauksen aikana

Kaikki implanttipotilaat, N = 184,
Kumulatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta

Muuttuja	Ryhmä ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologia ³	Kalkkeutuminen	92	50,0 %	
	Degeneratiivinen	51	27,7 %	
	Reumaattinen	24	13,0 %	
	Synnyttäminen	18	9,8 %	
	Endokardiitti	8	4,4 %	
	Läppäproteesin toimintahäiriö	0	0,0 %	
	Muu	6	3,3 %	
Myötäseuraavat toimenpiteet ³	–	141	76,7 %	
	Sepelvaltimon ohitusleikkaus	21	11,4 %	
	Myotomia	10	5,4 %	
	Mitraaliläpän korjaus	5	2,7 %	
	Aorttaläpän korjaus tai vaihto	4	2,2 %	
	Trikuspidaaliläpän vaihto	1	0,5 %	
	Lihassilta	1	0,5 %	
	Trikuspidaaliläpän vaihto	0	0,0 %	
	Annuloplastiarenkaan eksplantointi	0	0,0 %	
	Sokkeloleikkaus (Maze)	0	0,0 %	
	Eteiskorvakkeen sulkku	0	0,0 %	
	Kammioaneurysman korjaus	0	0,0 %	
	Muu	0	0,0 %	
	Aikaisemmat sairaudet ³	Systeeminen hypertensio	90	48,9 %
Hyperlipidemia		83	45,1 %	
Angina		42	22,8 %	
Sepelvaltimosairaus		42	22,8 %	
Tyypin I diabetes		33	17,9 %	
Eteisen rytmihäiriöt		25	13,6 %	
Vasemman kammion toimintahäiriö		23	12,5 %	
Sydämen vajaatoiminta		22	12,0 %	
Sydäninfarkti		12	6,5 %	
Aivoverisuoniongelma		10	5,4 %	
Kaulavaltimon sairaus		7	3,8 %	
Endokardiitti		4	2,2 %	
Kardiomyopatia		3	1,6 %	
Sydämentahdistimen implantointi		2	1,1 %	
Sepelvaltimon ohitusleikkaus		1	0,5 %	
Aikaisempi aorttaläpän vaihto		1	0,5 %	
Aikaisempi mitraaliläpän vaihto		0	0,0 %	
Muu		27	14,8 %	
Läpän koko		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 %	

Huomautuksia:

- Järjestetty esiintymistheyden mukaisesti läppäkokoja lukuun ottamatta.
- n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä; N = tutkimuspotilaiden kokonaismäärä.
- Saattaa olla useampia kuin yksi/potilas.

Mitraaliläppäpotilaiden demografiset tiedot leikkauksen aikana

Kaikki implanttipotilaat, N = 229,
Kumulatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta

Muuttuja	Ryhmä ¹	N	% (n/N) ²	
Etiologia ³	Reumaattinen	86	37,6 %	
	Degeneratiivinen	62	27,1 %	
	Kalkkeutuminen	36	15,7 %	
	Endokardiitti	16	7,0 %	
	Läppäproteesin toimintahäiriö	6	2,6 %	
	Synnyttäminen	4	1,8 %	
	Muu	38	16,6 %	
	Myötäseuraavat toimenpiteet ³	–	130	56,8 %
		Sepelvaltimon ohitusleikkaus	44	19,2 %
		Trikuspidaaliläpän vaihto	22	9,6 %
Eteiskorvakkeen sulkku		12	5,2 %	
Mitraaliläpän korjaus		12	5,2 %	
Sokkeloleikkaus (Maze)		12	5,2 %	
Väliseinän aukon sulkku		8	3,5 %	
Kammioaneurysman korjaus		3	1,3 %	
Silelihaskerroksen paksuuntuminen		2	0,9 %	
Trikuspidaaliläpän vaihto		1	0,4 %	
Annuloplastiarenkaan eksplantointi	1	0,4 %		
Aikaisemmat sairaudet ³	Eteisen rytmihäiriöt	137	59,3 %	
	Pulmonaalinen hypertensio	108	46,8 %	
	Systeeminen hypertensio	88	38,1 %	
	Hyperlipidemia	88	38,1 %	
	Sydämen vajaatoiminta	80	34,6 %	
	Muu	77	33,3 %	
	Sepelvaltimosairaus	67	29,0 %	
	Tupakoitsija	64	27,7 %	
	Vasemman kammion toimintahäiriö	47	20,4 %	
	Aivoverisuoniongelma	43	18,6 %	
	Tyypin I diabetes	40	17,3 %	
	Angina	38	16,4 %	
	Sydäninfarkti	30	13,0 %	
	Kilpirauhasen liikatoiminta	27	11,7 %	
	Krooninen keuhkohtaumatauti	25	10,8 %	
	Endokardiitti	18	7,8 %	
	Maha-suolikanavan haavauma	18	7,8 %	
	Krooninen munuaisvika	13	5,6 %	
	Kaulavaltimon sairaus	12	5,2 %	
	Sepelvaltimon ohitusleikkaus	10	4,4 %	
Syöpä	10	4,4 %		
Aikaisempi mitraaliläpän vaihto	9	3,9 %		
Kardiomyopatia	8	3,5 %		
Sydämentahdistimen implantointi	6	2,6 %		
Läpän koko	25 mm	33	14,4 %	
	27/29 mm	131	57,2 %	
	31/33 mm	65	28,4 %	

Taulukko 7: Implantointien määrä ja vuodet läppäkokokohtaisesti

Aorttaläppäimplantin saaneiden potilaiden määrä ja potilasvuosien määrä läppäkokokohtaisesti

Kaikki implanttipotilaat, N = 184,

Kumulatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta

	Määrät/läppäkoko					Yhteensä
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Implanttipotilaiden määrä	17	35	70	38	24	184
Potilasvuosien määrä	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Mitraaliläppäimplantin saaneiden potilaiden määrä ja potilasvuosien määrä läppäkokokohtaisesti

Kaikki implanttipotilaat, N = 229,

Kumulatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta

	Määrät/läppäkoko				Yhteensä
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Implanttipotilaiden määrä	33	131	65		229
Potilasvuosien määrä	60,2	239,1	118,6		417,9

Taulukko 8: Läpän tehokkuustulokset

Aorttaläpän tehokkuustulokset, NYHA-toimintakykyluokitus¹

Kaikki implanttipotilaat, N = 184,

Kumulatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta

NYHA-luokka	Leikkausta edeltävä arvio (Nd = 184)		Leikkauksen jälkeiset arviot					
			1 vuosi (10–14 kuukautta) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 vuotta (22–26 kuukautta) (Nf = 66, Nd = 66)		3 vuotta (34–38 kuukautta) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Määrittämätön ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Puuttuu ⁵	0	–	9	–	0	–	1	–

Huomautuksia:

- Tiedot eivät sisällä tuloksia tapauksista, joissa vaihdettiin kaksi läppää.
- Nf = seurattujen potilaiden määrä (kaaviosta 1); Nd = potilaiden määrä, joilta kerättiin NYHA-tiedot (ei sisällä puuttuvia).
- n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä.
- Määrittämätön tarkoittaa, että tiedot on kerätty, mutta luokkaa ei voitu määrittää tutkimuksen aikana.
- Puuttuva tarkoittaa seurattujen potilaiden määrän, Nf, ja niiden potilaiden määrän, joilta NYHA-tiedot kerättiin, Nd, välistä eroa.

Mitraaliläpän tehokkuustulokset, NYHA-toimintakykyluokitus¹

Kaikki implanttipotilaat, N = 229,

Kumulatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta

NYHA-luokka	Leikkausta edeltävä arvio (Nd = 229)		Leikkauksen jälkeiset arviot					
			1 vuosi (10–14 kuukautta) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 vuotta (22–26 kuukautta) (Nf = 74, Nd = 69)		3 vuotta (34–38 kuukautta) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Määrittämätön ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Puuttuu ⁵	0	–	7	–	5	–	2	–

Huomautuksia:

- Tiedot eivät sisällä tuloksia tapauksista, joissa vaihdettiin kaksi läppää.
- Nf = seurattujen potilaiden määrä (kaaviosta 1); Nd = potilaiden määrä, joilta kerättiin NYHA-tiedot (ei sisällä puuttuvia).
- n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä.
- Määrittämätön tarkoittaa, että tiedot on kerätty, mutta luokkaa ei voitu määrittää tutkimuksen aikana.
- Puuttuva tarkoittaa seurattujen potilaiden määrän, Nf, ja niiden potilaiden määrän, joilta NYHA-tiedot kerättiin, Nd, välistä eroa.

Taulukko 9: Efektiiviset tulokset, hemodynaamiset tulokset

Efektiiviset tulokset, aorttaläpän hemodynaamiset tulokset¹

Kaikki implanttipotilaat, N = 184,

Kumulatiivinen seuranta = 411,8 potilasvuotta

Hemodynaamiikan parametri	Tulokset/läppäkoko									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Varhainen uusintaleikkaus (< 30 päivää), N_i² = 184										
Keskigradienetti ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Keskisarvo ±keskihajonta	11,6 ±4,5		9,4 ±3,6		8,4 ±4,3		7,5 ±3,8		6,1 ±2,9	
•Minimi, maksimi	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	
•Keskisarvo ±keskihajonta	1,4 ±0,2		1,8 ±0,3		2,1 ±0,5		2,5 ±0,8		2,8 ±0,4	
•Minimi, maksimi	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Takaisinvirtaus 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 %
•Ei saatavilla	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 vuosi leikkauksen jälkeen, N_i = 138										
Keskigradienetti	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Keskisarvo ±keskihajonta	9,7 ±2,6		7,7 ±2,8		6,6 ±3,0		3,7 ±2,2		5,6 ±2,9	
•Minimi, maksimi	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	
•Keskisarvo ±keskihajonta	1,4 ±0,3		1,9 ±0,4		2,3 ±0,6		2,8 ±0,8		2,8 ±0,6	
•Minimi, maksimi	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Takaisinvirtaus	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 %
•Ei saatavilla	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 vuosi leikkauksen jälkeen, N_i = 103 (seuranta yhteensä 2 vuotta [66] ja 3 vuotta [37])										
Keskigradienetti	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Keskisarvo ±keskihajonta	9,0 ±3,2		8,1 ±3,2		6,6 ±3,1		4,2 ±2,5		5,5 ±3,0	
•Minimi, maksimi	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	
•Keskisarvo ±keskihajonta	1,5 ±0,2		1,8 ±0,5		2,3 ±0,7		2,7 ±0,8		2,9 ±0,8	
•Minimi, maksimi	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Takaisinvirtaus	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 %
•Ei saatavilla	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Huomautuksia:

1. Hemodynaamiikka arvioitiin transtorakaalisella kaikukardiografiatutkimuksella (TTE) ja joissakin tapauksissa transesofagealisella kaikukardiografialla (TEE). Tiedot sisältävät tulokset tapauksista, joissa vaihdettiin kaksi läppää.
2. N_i = seurattujen potilaiden määrä (kaaviosta 1).
3. Keskigradienetti ilmaisee läpistä mitatun paineen aleneman yksikössä mmHg.
4. N_d = potilaat, joilta kerättiin hemodynaamiset tiedot.
5. EOA = efektiivinen läppäaukon alue, cm².
6. Takaisinvirtaus tarkoittaa veren takaisinvirtausta läpistä normaalin vuodon ja paravalvulaarisen vuodon vuoksi; 0 = ei yhtään, 1+ = lievä, 2+ = kohtalainen, 3+ = kohtalainen/vakava, 4+ = vakava.
7. n = potilaiden määrä kussakin ryhmässä.

Efektiiviset tulokset, mitraaliläpän hemodynaamiset tulokset¹

Kaikki implanttipotilaat, N = 229,

Kumulatiivinen seuranta = 417,9 potilasvuotta

Hemodynaamiikan parametri	Tulokset/läppäkoko					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Varhainen uusintaleikkaus (< 30 päivää), N_i² = 216						
Keskigradienetti ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Keskisarvo ±keskihajonta	4,3 ±1,3		4,3 ±1,6		4,5 ±2,2	
•Minimi, maksimi	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Keskisarvo ±keskihajonta	2,4 ±0,8		2,2 ±0,6		2,2 ±0,8	
•Minimi, maksimi	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Takaisinvirtaus 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 %
•Ei saatavilla	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 vuosi leikkauksen jälkeen, N_i = 134						
Keskigradienetti	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Keskisarvo ±keskihajonta	3,7 ±2,0		4,4 ±1,8		4,0 ±1,5	
•Minimi, maksimi	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Keskisarvo ±keskihajonta	2,1 ±0,6		2,1 ±0,6		2,1 ±0,6	
•Minimi, maksimi	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Takaisinvirtaus	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 %
•Ei saatavilla	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Taulukko 10: Korkean riskin AVR-ryhmän testi- ja kontrolliryhmien leikkausta edeltävät ominaisuudet

Luokka/testi	Testi (n=185)	Kontrolli (n=190)	P-arvo
Läpän patologist löydökset (etiologia)			
Reumaattinen	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalkkeutumisen	121 (65)	130 (68)	0,61
Synnyttäminen	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokardiitti	8 (4)	5 (3)	0,81
Degeneratiivinen/myskomaattinen	31 (17)	32 (17)	0,89
Läppäproteesin toimintahäiriö	8 (4)	9 (5)	0,79
Läppävaurio			0,24
Stenoosi	95 (51)	97 (51)	
Takaisvirtaus	46 (25)	34 (18)	
Useita	39 (21)	54 (28)	
NYHA-luokka			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Tuntematon	16 (9)	14 (7)	
Kliiniset riskitekijät			
Eteisvärinä	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejektiofraktio < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Estrogeenihoito	4 (2)	2 (1)	0,66
Vasemman eteisen läpimitta > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologiset tapahtumat	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontaanit			
kaikukontrastit	0 (0)	2 (1)	0,46
Kammion aneurysma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Epänormaalit laboratoriotestit			
AT-III:n toiminta	28 (15)	24 (13)	0,58
Tekijän VIII toiminta	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Tekijä V Leiden mutaatio	5 (3)	3 (2)	0,71
Proteiinin C toiminta	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombiinin mutaatio	4 (2)	3 (2)	0,96
Proteiinin S toiminta	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12 inhibiointi	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboksaani virtsassa	84 (45)	69 (36)	0,09

Tiedot esitetty n-arvona (%). Esiintymismäärät sairauden etiologian mukaan ja testi- ja kontrolliryhmän välinen vertailu Khin neliö -merkitsevyydestin avulla (mukaan lukien Yatesin jatkuvuuskorjaus pienten otoskokojen osalta). AVR, aorttaläpän vaihto; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombiini III. Kaikki p-arvot ovat suhteellisten osuuksien testejä paitsi läppävaurio ja NYHA-luokan jakaumat, jotka ovat jakaumien Khin neliö -testejä.

Taulukko 11: Satunnaistamisen jälkeisten myöhäisten haittavaiikutusten linearisoidut osuudet korkean riskin AVR-ryhmässä

Tapahtuma	Kontrolliryhmä (potilasvuotta=878,6) (INR 2,0–3,0)		Testiryhmä (potilasvuotta=766,2) (INR-arvo 1,5–2,0)	
	N	Osuus (%/potilasvuosi)	N	Osuus (%/potilasvuosi)
Suuri verenvuoto	34	3,87	12	1,57
Aivoverenvuoto	4	0,46	1	0,13
Vähäinen verenvuoto	35	3,98	9	1,17
Verenvuodot yhteensä	69	7,85	21	2,74
Iskeeminen aivohalvaus	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologinen tapahtuma TE	14	1,59	17	2,22
Perifeerinen TE	1	0,11	4	0,52
TE yhteensä	15	1,70	21	2,74
Läppätromboosi	2	0,23	2	0,26
Suuri verenvuoto, TE ja läppätromboosi	51	5,80	35	4,57
Ensisijaisten päätetapahtumien yhdistelmä	86	9,79	44	5,74
Äkkikuolema	3	0,34	3	0,39
Läppäperäinen kuolema	3	0,34	2	0,26
Kuolleisuus yhteensä	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolia; ensisijaisten päätetapahtumien yhdistelmä = seuraavien yhdistelmä: verenvuodot yhteensä, neurologinen tapahtuma TE, perifeerinen TE ja läppätromboosi

Taulukko 12: Paremmuudettomuusanalyysit

Ryhmissä esiintyneet komplikaatiot	Kontrolliryhmän tapahtumat	Osuus (%/potilasvuosi)	Hoitoryhmän tapahtumat	Osuus (%/potilasvuosi)	Ero (hoito/kontrolli)	Erotuksen luottamusväli 95 % [1]	Paremmuudettomuuden indikaattori (1,5 % MI) [2]
Potilasvuotta yhteensä	878,6		766,2				
Ensisijaisten päätetapahtumien yhdistelmä	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 – -1,32	Ei huonompi
Suuri verenvuoto, TE, läppätromboosi	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Ei huonompi

Ensisijaisten päätetapahtumien yhdistelmä = Seuraavien yhdistelmä: verenvuodot yhteensä, neurologinen tapahtuma TE, perifeerinen TE ja läppätromboosi; TE = tromboembolia; CI = luottamusväli; MI = Huonommuusmarginaali [1] CI-arvot on laskettu Poissonin jakaumalla, testi. [2] Paremmuudettomuus on laskettu nollahypoteesilla: hoitoprosentti – kontrolli \leq 1,5 %. Maaliskuussa 2010 julkaistun FDA:n ohjeistuksen mukaisesti johtopäätöksenä on paremmuudettomuus, jos kaksisuuntaisen luottamusvälin yläraja on pienempi kuin 1,5 %.

Taulukko 13: Hoitoryhmän suorituskykykriteerien objektiiviset analyysit














Ryhmissä esiintyneet komplikaatiot	Tapahtumat	Osuus (%/potilasvuosi)	95 %:n luottamusvälin yksisuuntainen yläraja	FDA:n OPC-arvo (2* OPC-arvo)	P-arvo [1]
Potilasvuotta yhteensä	766,2				
Tromboembolia	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Läppätromboosi	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Suuri tai vähäinen verenvuoto	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Suuri verenvuoto	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = luottamusväli

[1] CI-arvot on laskettu Poissonin jakauman Poisson-regressiolla, kun offset-muuttujana on koko seuranta-aika.

P-arvot kuvaavat testejä, jotka on tehty nollahypoteesilla hoitoprosentti \geq 2X FDA:n OPC-arvo käyttäen 1993 arvoa.

Taulukko 14: Määritelmät

	VALTUUTETTU EDUSTAJA EUROOPAN YHTEISÖN ALUEELLA		EI SAA KÄYTTÄÄ, JOS PAKKAUS ON VAHINGOITTUNUT
	VALMISTAJA		KERTAKÄYTTÖINEN
	LUE KÄYTTÖOHJEET		VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄ
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	LUE KÄYTTÖOHJEET		SARJANUMERO
	LUETTELONUMERO		VALMISTUSPÄIVÄMÄÄRÄ
	STERILOITU HÖYRYLLÄ		EI SAA STERILOIDA UUDELLEEN
	EHDOLLISESTI MR-TURVALLINEN		

PROTHÈSE VALVULAIRE CARDIAQUE ON-X®

TABLE DES MATIÈRES

MODE D'EMPLOI

Prothèse valvulaire mitrale On-X® avec anneau de suture standard

Prothèse valvulaire mitrale On-X® avec anneau de suture Conform-X®

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture standard et porte-valve long

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture Conform-X® et porte-valve long

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture Anatomic et porte-valve long

La dernière révision de tous les modes d'emploi de On-X LTI peut être consultée à l'adresse :
<http://www.onxlti.com/ifu>

PROTHÈSE VALVULAIRE CARDIAQUE ON-X®	219
MODE D'EMPLOI.....	221
1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF	221
2. INDICATIONS	221
3. CONTRE-INDICATIONS.....	221
4. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	222
4.1 MISES EN GARDE.....	222
4.2 PRÉCAUTIONS	222
5. ÉVENTUELS EFFETS INDÉSIRABLES	222
6. PERSONNALISATION DU TRAITEMENT	222
6.1 POPULATION SPÉCIFIQUE DE PATIENTS.....	222
7. CONSEILS AUX PATIENTS	223
8. CONDITIONNEMENT	223
8.1 MODÈLES ET TAILLES DISPONIBLES	223
8.2 CONDITIONNEMENT	223
8.3 STOCKAGE.....	224
8.4 ACCESSOIRES	224
8.5 ACCESSOIRES DE NETTOYAGE ET STÉRILISATION	225
9. MODE D'EMPLOI.....	225
9.1 FORMATION DU MÉDECIN	225
9.2 STÉRILISATION ET RESTÉRILISATION	225
9.3 MANIPULATION ET PRÉPARATION	225
9.4 IMPLANTATION DU DISPOSITIF	227
9.5 TECHNIQUES DE SUTURE	228
9.6 ÉVALUATION DU MOUVEMENT DES AILETTES ET DE LA ROTATION DE LA VALVE.....	228
9.7 ORIENTATION DE LA VALVE.....	229
10. INFORMATIONS POST-OPÉRATOIRES	229
10.1 COMPATIBILITÉ AVEC L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)	229
10.2 PRODUITS RETOURNÉS.....	230
11. INFORMATION SUR LES PATIENTS.....	230
11.1 INSCRIPTION DU PATIENT.....	230
11.2 FICHE MÉDICALE DU PATIENT	230
11.3 BROCHURE D'INFORMATIONS POUR LES PATIENTS	230
12. CLAUSE D'EXONÉRATION DE GARANTIE.....	230
ANNEXE A	231
1. EFFETS INDÉSIRABLES	231
1.1 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS.....	231
2. ÉTUDES CLINIQUES	231
2.1 ESSAIS PRÉ-AMM	231
2.2 ESSAI POST-AMM D'ANTICOAGULATION CIBLE À PLUS FAIBLE DOSE	231

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Profils des valves aortiques et mitrales	221
Figure 2 : Porte-valves aortique et mitrale	223
Figure 3a : Calibreur et calibreur de réplique	224
Figure 3b : Calibreur	224
Figure 5 : Rotateur.....	225
Figure 4 : Manche de l'instrument	225
Figure 6 : Sonde d'ailette	225
Figure 7a. Tourner le couvercle extérieur d'un quart de tour	226
Figure 8a. Retirer la pellicule extérieure détachable.....	226
Figure 7b. Extraire le récipient interne en tirant la languette... ..	226
Figure 8b. Extraire le récipient interne en tirant la languette.....	226
Figure 7c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile.....	226
Figure 8c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile.....	226
Figure 9. Ouverture du récipient intérieur.....	227
Figure 10. Insertion du manche de l'instrument.....	227
Figure 11. Vérification de la valve aortique à l'aide des calibreurs de réplique aortique.....	227
Figure 12. Positionnement de la valve supra-annulaire	228
Figure 13. Coupes transversales des anneaux de suture	228
Figure 14. Retrait du porte-valve.....	228
Figure 15. Insertion du rotateur de valve	229
Figure 16. Positionnement anti-anatomique de l'axe de pivot de la valve mitrale.....	229
Figure 17. Distributions de l'INR	233

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Suivi des patients au cours du temps.....	235
---	-----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Spécifications des valves On-X (millimètres).....	223
Tableau 2 : Choix des calibreurs.....	224
Tableau 3 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire aortique	235
Tableau 4 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire mitral	236
Tableau 5 : Données démographiques des patients en pré-opératoire ...	236
Tableau 6 : Données démographiques des patients en peropératoire.....	237
Tableau 7 : Nombre de patients implantés et de patients-années par taille de valve	238
Tableau 8 : Résultats de l'efficacité des valves	238
Tableau 9 : Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques	239
Tableau 10 : Caractéristiques pré-opératoires des groupes Test et Témoin pour le groupe RVA à risque élevé.....	240
Tableau 11 : Taux d'événements indésirables tardifs linéarisés post- randomisation pour le groupe RVA à risque élevé.....	240
Tableau 12 : Analyses de non-infériorité	241
Tableau 13 : Analyses des critères objectifs de performance pour le groupe de traitement	241
Tableau 14: Définitions.....	242

MODE D'EMPLOI

ATTENTION : selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin ou sur ordonnance médicale.

1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

La prothèse valvulaire cardiaque On-X® (Figure 1) est une valve mécanique à double ailette. Elle consiste en un anneau d'insertion et deux ailettes. La surface d'entrée est dotée d'une extrémité évasée conçue pour réduire les turbulences du flux sanguin. Le bord d'écoulement est constitué d'un système de protection destiné à protéger les ailettes lorsqu'elles sont en position fermée. Les ailettes effectuent un mouvement de rotation autour de languettes situées à l'intérieur de l'anneau. En position fermée, chaque ailette forme un angle nominal de 40° par rapport au plan de l'anneau. En position ouverte, le plan de chaque ailette forme un angle nominal de 90° par rapport au plan de l'anneau. Les ailettes font un arc de rotation de 50° en se fermant.

L'anneau est constitué d'un substrat de graphite recouvert de carbone On-X®, une forme pure de carbone pyrolite sans alliage. Les ailettes sont en carbone On-X® déposé sur un substrat de graphite, imprégné de tungstène à hauteur de 10 % du poids, ce qui lui confère sa radio-opacité.

L'anneau de suture est construit en tissu de polytétrafluoroéthylène (PTFE). Il est monté sur l'anneau par des bagues de retenue en titane et du matériel de suture de calibre 5-0. Ce type d'attachement de l'anneau de suture à l'anneau permet la rotation de l'anneau de suture in situ lors de l'implantation. Des marqueurs d'orientation de référence sur l'anneau de suture aident à l'orientation de la valve.

La prothèse valvulaire cardiaque On-X® est disponible en 3 configurations d'anneaux de suture pour valve aortique et 2 configurations d'anneaux de suture pour valve mitrale. Toutes les configurations aortiques existent en calibre 19, 21, 23, 25 et 27/29 mm. L'anneau de suture standard pour la valve mitrale existe en calibre 23, 25, 27/29 et 31/33, tandis que l'anneau de suture mitral Conform-X® n'existe qu'en calibre 25/33.

Les valves aortiques de 19 mm à 25 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra/supra-annulaire, tandis que celles de 27/29 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra-annulaire. Toutes les valves mitrales sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position supra-annulaire.

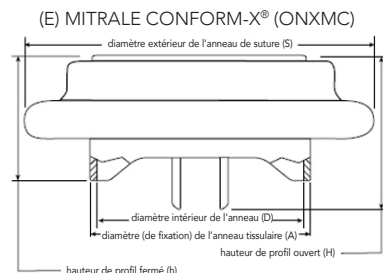
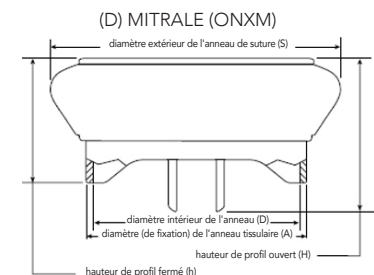
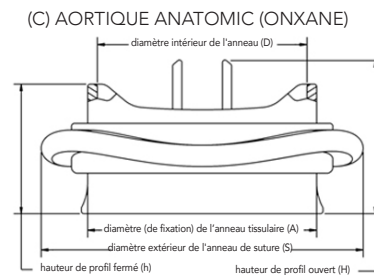
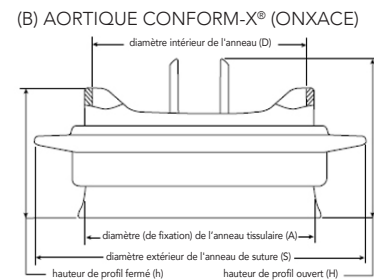
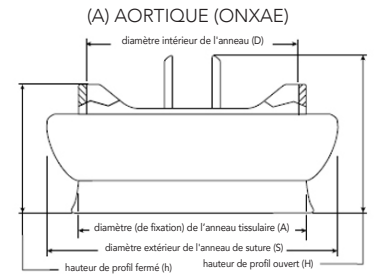
2. INDICATIONS

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est indiquée pour le remplacement de valves cardiaques natives ou prothétiques, en positions aortique et mitrale, en cas de maladie, endommagement ou dysfonctionnement.

3. CONTRE-INDICATIONS

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au traitement anticoagulant.

Figure 1 : Profils des valves aortiques et mitrales
(voir le tableau 1 pour obtenir les dimensions correspondantes)



4. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

4.1 Mises en garde

DISPOSITIF À USAGE UNIQUE.

NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si :

- la prothèse est tombée par terre, est endommagée ou n'a pas été correctement manipulée,
- la date de péremption est dépassée,
- la bague d'inviolabilité est cassée,
- le numéro de série figurant sur l'étiquette ne correspond pas à celui figurant sur l'étiquette de l'emballage.

NE PAS insérer un cathéter, un instrument chirurgical ou une sonde de stimulation transveineuse dans la prothèse au risque d'entraîner une insuffisance valvulaire, d'endommager l'ailette, de la détacher, et/ou de coincer le cathéter/l'instrument/la sonde.

NE PAS restériliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X.

4.2 Précautions

La prothèse doit être utilisée uniquement avec les instruments pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) Lors du choix de la taille de la valve, utiliser uniquement les calibreurs pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-XLTI : l'utilisation d'autres calibreurs pourrait conduire à un mauvais choix.

Éviter de toucher la surface en carbone de la valve avec des mains gantées ou avec tout instrument métallique ou abrasif, sous peine de l'endommager : indécélables à l'œil nu, les éraflures qui en résulteraient risqueraient d'accélérer une dysfonction structurelle de la valve, de provoquer l'éjection de l'ailette, ou encore de servir de nid de formation d'un thrombus.

Éviter de trop forcer sur l'orifice de la valve ou les ailettes, sous peine d'endommager la prothèse.

5. ÉVENTUELS EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables potentiels associés au port des prothèses valvulaires cardiaques comprennent, sans toutefois s'y limiter (par ordre alphabétique) :

- accident vasculaire cérébral
- anémie hémolytique
- angine de poitrine
- arythmie cardiaque
- dysfonction non structurelle de prothèse
- dysfonction structurelle de prothèse
- endocardite
- fuites périvalvulaires de prothèse
- hémolyse
- hémorragie
- immobilité de l'ailette de prothèse (accrochage)
- infarctus du myocarde
- insuffisance cardiaque
- pannus de prothèse
- régurgitation de prothèse
- thromboembolie
- thrombose de prothèse

Ces complications peuvent aboutir à ce qui suit :

- nouvelle opération
- explantation
- infirmité permanente
- décès

Si les bruits audibles produits par une prothèse valvulaire cardiaque mécanique en fonctionnement sont parfaitement normaux, ils peuvent néanmoins gêner certains patients.

Déclaration concernant les risques associés à la réutilisation d'un dispositif

Conformément à l'annexe I, section 13.6h de la directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, le fabricant du dispositif doit fournir des informations sur les risques associés à la réutilisation d'un dispositif à usage unique. Par conséquent, la mention suivante est incluse :

La prothèse valvulaire On-X implantée est exclusivement destinée à un usage unique. Ne pas réutiliser le dispositif. En plus des risques indiqués à la Section 5, toute réutilisation peut entraîner des complications pendant l'intervention, notamment des dommages au dispositif, l'altération de la biocompatibilité du dispositif et sa contamination. Toute réutilisation peut entraîner une infection, des lésions graves ou le décès du patient.

6. PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

Anticoagulation – Il est impératif d'administrer un anticoagulant ou une thérapie anticoagulante/antiplaquettaire adéquate. Le choix du mode d'administration d'un anticoagulant ou d'un anticoagulant/antiplaquettaire s'effectue en fonction des besoins particuliers et de l'état clinique du patient.

Les patients porteurs d'une valve On-X en position aortique doivent être maintenus sous traitement anticoagulant à long terme par la warfarine, qui doit permettre d'obtenir un rapport international normalisé (INR) de 2,0 – 3,0 pendant les 3 premiers mois qui suivent l'intervention chirurgicale de remplacement de valve. Après ce laps de temps, l'INR doit être réduit à 1,5 – 2,0. Les patients porteurs d'une valve On-X en position mitrale ou de plusieurs valves doivent être maintenus à un INR de 2,5 – 3,5 en continu après l'intervention chirurgicale de remplacement de valve. L'addition d'une dose quotidienne d'aspirine comprise entre 75 et 100 mg est également recommandée chez les patients porteurs d'une valve On-X à n'importe quelle position (sauf si l'utilisation d'aspirine est contre-indiquée).

Des études démontrent qu'un contrôle stable de l'INR permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et que les patients doivent être régulièrement surveillés. Une surveillance à domicile est recommandée pour obtenir un contrôle stable de l'INR.

6.1 Population spécifique de patients

L'absence d'études réalisées auprès des populations spécifiques suivantes ne permet pas d'établir la sûreté et l'efficacité de la prothèse valvulaire On-X chez ces populations :

- femmes enceintes,
- mères allaitantes,
- patients atteints d'endocardite chronique,
- patients nécessitant un remplacement valvulaire pulmonaire ou tricuspide.

7. CONSEILS AUX PATIENTS

- Un traitement antibiotique prophylactique doit impérativement être administré à tous les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques recevant des soins dentaires ou devant subir toute autre procédure à risque potentiel infectieux.
- Il est impératif de prescrire aux patients une thérapie anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquettaire.
- Il convient d'encourager les patients à remplir la fiche d'identification du patient qui est fournie avec la valve et à porter constamment cette fiche sur eux.

8. CONDITIONNEMENT

8.1 Modèles et tailles disponibles

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est disponible en 3 configurations d'anneaux de suture pour valve aortique et 2 configurations d'anneaux de suture pour valve mitrale. Toutes les configurations aortiques existent en calibre 19, 21, 23, 25 et 27/29 mm. L'anneau de suture standard pour la valve mitrale existe en calibre 23, 25, 27/29 et 31/33 mm, tandis que l'anneau de suture Conform-X pour la valve mitrale n'existe que dans la taille 25/33.

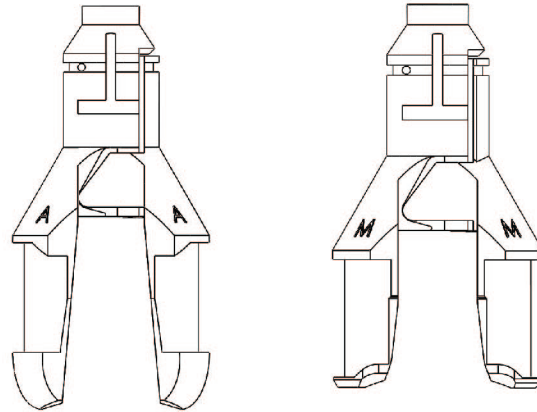
Les valves aortiques de 19 mm à 25 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra/supra-annulaire, tandis que celles de 27/29 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra-annulaire. Toutes les valves mitrales sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position supra-annulaire.

Les dimensions et les caractéristiques des modèles pour toutes les tailles disponibles de la prothèse valvulaire cardiaque On-X figurent dans le tableau 1 et la Figure 1. Le symbole SZ mm figurant sur la boîte, l'étiquette de l'emballage et sur la fiche d'inscription à l'implant se réfère au diamètre, en millimètres, de l'anneau tissulaire de la valve.

Figure 2 : Porte-valves aortique et mitrale

Porte-valve aortique long

Porte-valve mitrale



8.2 Conditionnement

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est fournie stérile, montée sur un porte-valve, dans un récipient en plastique à double scellement. Le conditionnement se compose des éléments suivants :

- Conditionnement extérieur
- Fiche médicale du patient
- Emballage en plastique de la valve
- Fiche d'implantation
- Porte-valve en plastique
- Étiquette du numéro de série de la valve
- Mode d'emploi (au format papier ou électronique)

Les instruments pour l'implantation de la prothèse valvulaire cardiaque On-X sont fournis séparément, **NON-STÉRILES**, et doivent être nettoyés et stérilisés avant chaque utilisation, conformément aux procédures indiquées dans la section 8.5.

Tableau 1 : Spécifications des valves On-X (millimètres)

Indicateur de modèle	Taille/type	Diamètre (de fixation) de l'anneau tissulaire (A)	Diamètre intérieur de l'anneau (D)	Diamètre externe de l'anneau de suture (S)	Hauteur de profil (fermé) (h)	Hauteur de profil (ouvert) (H)	Surface intérieure de l'anneau (mm ²)
ONXAE-19*	Aortique 19	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	Aortique 21	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	Aortique 23	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	Aortique 25	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	Aortique 27/29	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	Aortique Conform-X 19	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	Aortique Conform-X 21	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	Aortique Conform-X 23	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	Aortique Conform-X 25	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	Aortique Conform-X 27/29	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	Aortique Anatomic 19	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	Aortique Anatomic 21	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	Aortique Anatomic 23	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	Aortique Anatomic 25	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	Aortique Anatomic 27/29	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXNM-23**	Mitrale 23	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXNM-25	Mitrale 25	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXNM-27/29	Mitrale 27/29	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXNM-31/33	Mitrale 31/33	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitrale Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Non disponible sur tous les marchés ** Non disponible aux États-Unis

Les emplacements des dimensions mesurées sont indiqués sur la Figure 1. Les valeurs indiquées sont nominales dans la limite des tolérances admises.

8.3 Stockage

La date de péremption de stérilité de la prothèse valvulaire cardiaque On-X figure sur l'étiquette de l'emballage extérieur. Un contrôle de l'inventaire approprié doit être maintenu afin d'implanter en priorité les prothèses dont la date de péremption est proche et d'éviter ainsi qu'elles n'arrivent à expiration. La valve doit être stockée dans son conditionnement extérieur jusqu'à son utilisation. L'environnement de stockage doit être propre, frais et sec.

8.4 Accessoires

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est conçue pour être utilisée avec les instruments On-X de On-XLTI uniquement. Ces instruments sont fournis séparément sous forme de kit et comprennent : des calibreurs, des rotateurs, un manche et une sonde d'ailette. Ces instruments sont réutilisables.

ATTENTION : les calibreurs et les manches des instruments comportent des parties métalliques flexibles. Des flexions répétées de ces parties métalliques peuvent aboutir à une fatigue et à une cassure du matériel. Pour éviter une cassure de l'instrument au cours de son utilisation, la tige devra être inspectée pour vérifier l'absence de toute fissure superficielle avant et après chaque flexion. En présence de fissures superficielles dues à la fatigue, le calibreur et/ou manche de l'instrument devra être mis au rebut et remplacé. Contacter le service clientèle de On-XLTI pour obtenir des instruments de rechange.

ATTENTION : si les sondes d'ailette et les rotateurs sont flexibles, ils n'ont cependant pas été conçus pour être déformés de façon permanente par des flexions répétées.

Calibreur

Le calibreur est utilisé pour calibrer le diamètre de l'anneau tissulaire après avoir préparé l'anneau pour l'implantation. Le calibreur est doté d'une tige flexible à chaque extrémité. Les calibreurs sont cylindriques pour les valves de 19 mm à 25 mm et coniques pour les valves de 27/29 mm et 31/33 mm (Figures 3a et 3b). Se reporter au tableau 2 pour sélectionner le calibreur de taille appropriée.

Calibreurs de réplique aortique

Les calibreurs de réplique aortique sont fournis pour toutes les tailles de valves aortiques (Figure 3a). Ils s'adaptent au profil réel de la valve aortique standard On-X. Ils sont utilisés après le calibrage des anneaux de suture standard, Conform-X et Anatomic afin de s'assurer du bon ajustement de la valve aortique sans obstruction des artères coronaires. La forme des calibreurs de réplique aortique de taille 19 à 25 est conçue pour s'adapter au positionnement intra/supra-annulaire. Les tailles 27/29 sont conçues pour s'adapter au positionnement intra-annulaire.

Figure 3a : Calibreur et calibreur de réplique

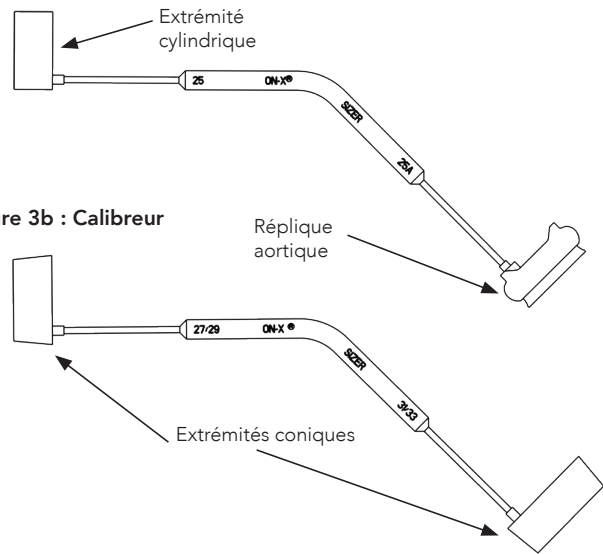


Tableau 2 : Choix des calibreurs

Taille	Type de valve	Sélection du calibreur		Position de l'anneau de suture
		Type de calibreur	Utilisation d'un calibreur de réplique	
19	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
21	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
23	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
25	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
27/29	Aortique	Conique	OUI	Intra-annulaire
19*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
21*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
23*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
25*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
27/29*	Aortique Conform-X	Conique	OUI	Intra-annulaire
19*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
21*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
23*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
25*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
27/29*	Aortique Anatomic	Conique	OUI	Intra-annulaire
23*	Mitrale	Cylindrique	NON	Supra-annulaire
25	Mitrale	Cylindrique	NON	Supra-annulaire
27/29	Mitrale	Conique	NON	Supra-annulaire
31/33	Mitrale	Conique	NON	Supra-annulaire
25/33	Mitrale Conform-X	Cylindrique ou conique	NON	Supra-annulaire

* Non disponible sur tous les marchés.

Manche de l'instrument

Le manche de l'instrument (Figure 4) facilite la manipulation de la valve ou du rotateur pendant l'intervention chirurgicale. Le manche de l'instrument consiste en une poignée, une tige flexible et un embout.

Rotateur

Le rotateur de valve (Figure 5) est utilisé pour réorienter la valve in situ et pour vérifier la mobilité des ailettes. Le rotateur est constitué d'une tête en plastique munie d'une sonde d'ailette centrale destinée à contrôler la mobilité des ailettes et d'un manche attaché.

Le rotateur peut s'utiliser avec ou sans manche. Pour attacher le rotateur au manche de l'instrument, insérer directement le bout du manche dans la fente située à l'extrémité du manche du rotateur. Appuyer légèrement sur le rotateur pour l'enclencher.

Sonde d'ailette

La sonde d'ailette (Figure 6) est une tige flexible aux extrémités coniques. La sonde s'utilise pour faire bouger délicatement les ailettes afin de vérifier qu'elles s'ouvrent et se ferment librement.

Figure 4 : Manche de l'instrument

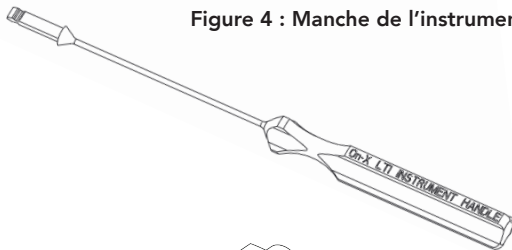


Figure 5 : Rotateur

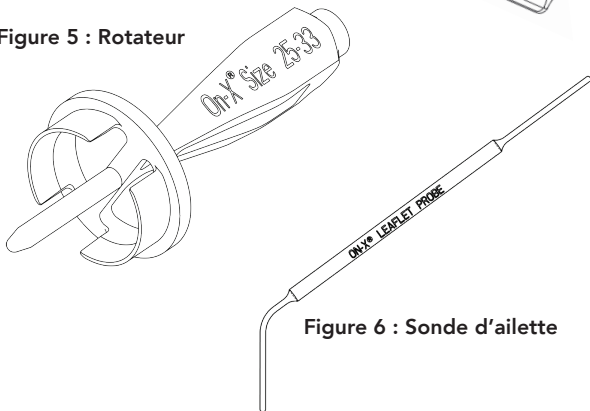


Figure 6 : Sonde d'ailette

8.5 Accessoires de nettoyage et stérilisation

Les instruments pour l'implantation de la prothèse valvulaire cardiaque On-X sont fournis séparément, NON-STÉRILES, et doivent être nettoyés et stérilisés avant chaque utilisation. Le protocole standard de nettoyage d'instruments pratiqué en milieu hospitalier doit être appliqué. Remarque : les instruments métalliques sont en titane et les instruments plastiques sont en polyphénylsulfone. Les matériaux utilisés dans la fabrication de ces instruments sont compatibles avec une stérilisation standard et accélérée à la vapeur.

MISE EN GARDE : ces instruments ne sont PAS fournis stériles. Il faut donc en assurer le nettoyage et la stérilisation avant chaque utilisation.

MISE EN GARDE : NE PAS stériliser les instruments par une méthode autre que la stérilisation à la vapeur. Une autre méthode risquerait de les endommager.

MISE EN GARDE : le rotateur doit être retiré du manche après utilisation et avant le nettoyage. Le retrait du rotateur du manche requiert l'utilisation d'une force supérieure à la celle nécessaire à son insertion.

9. MODE D'EMPLOI

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si :

- la prothèse est tombée par terre, est endommagée ou n'a pas été correctement manipulée,
- la date de péremption est dépassée,
- la bague d'inviolabilité est cassée,
- le numéro de série figurant sur l'étiquette ne correspond pas à celui figurant sur l'étiquette de l'emballage.

9.1 Formation du médecin

Il n'est pas indispensable d'avoir reçu une formation particulière pour implanter la prothèse valvulaire cardiaque On-X, dans la mesure où les techniques utilisées sont similaires à celles utilisées pour l'implantation de toute prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

9.2 Stérilisation et restérilisation

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est fournie stérile. Ne pas utiliser la valve si la date de péremption de stérilité est dépassée ou si, à l'ouverture de l'emballage extérieur, le récipient contenant la valve est endommagé ou si la barrière stérile est cassée. Contacter le service après-vente de On-XLTI pour renvoyer la valve et en obtenir une nouvelle.

MISE EN GARDE : si la valve n'est pas utilisée après avoir été retirée de son récipient au cours de l'intervention chirurgicale, elle ne doit pas être replacée dans son emballage ni restérilisée. Dans ce cas, la valve doit être renvoyée à On-XLTI. Contacter le service clientèle pour obtenir des informations avant de procéder à tout renvoi.

MISE EN GARDE : ne pas restériliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X.

9.3 Manipulation et préparation

ATTENTION : manipuler la prothèse valvulaire uniquement avec les instruments pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-XLTI. Lors du choix de la taille de la valve, utiliser uniquement les calibreurs pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-XLTI : l'utilisation d'autres calibreurs pourrait conduire à un mauvais choix.

ATTENTION : éviter de toucher la surface en carbone de la valve avec des mains gantées ou avec tout instrument métallique ou abrasif, sous peine de l'endommager : indécélables à l'œil nu, les éraflures qui en résulteraient risqueraient d'accélérer une dysfonction structurelle de la valve, de provoquer l'éjection de l'ailette, ou encore de servir de nid de formation d'un thrombus.

ATTENTION : éviter de trop forcer sur l'orifice de la valve ou les ailettes, sous peine d'endommager la prothèse.

Personnel infirmier de la salle d'opération

1. Vérifier la date de péremption sur l'emballage extérieur.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si la date de péremption est dépassée. Si la valve n'a pas été utilisée, si son récipient en plastique n'est pas endommagé et si la date limite de stérilité est dépassée, la valve doit être renvoyée à On-XLTI.

2. Retirer le récipient contenant la valve et les notices de l'emballage extérieur. Inspecter le récipient pour vérifier s'il n'est pas endommagé.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si elle est tombée par terre, est endommagée ou n'a pas été correctement manipulée. Si elle est endommagée, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

3. Remplir la fiche d'implantation en fonction des réglementations locales en vigueur et la faire parvenir à On-XLTI dès que possible. Le patient sera alors enregistré dans les bases de données, ce qui peut être important en cas de notifications ultérieures concernant la valve. Remettre la fiche médicale au patient ou la classer dans son dossier.

4. Ouvrir le récipient extérieur.

Conception avec couvercle extérieur quart de tour :

tourner le couvercle dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée, puis soulever ce dernier pour le retirer du récipient (Figure 7a).

Conditionnement avec pellicule détachable en Tyvek® :

saisir la languette située au coin de la pellicule détachable du couvercle puis tirer vers le centre du récipient (Figure 8a). Continuer à tirer jusqu'au retrait total de la pellicule.

5. L'instrumentiste peut retirer le récipient intérieur stérile du récipient extérieur en soulevant délicatement la languette fixée au sommet du récipient intérieur (Figure 7b ou Figure 8b). Poser alors le récipient intérieur sur le plateau à instruments. Il est également possible de déposer le récipient intérieur sur le champ stérile en plaçant le récipient extérieur légèrement au-dessus du champ stérile, puis en le retournant délicatement (Figure 7c ou Figure 8c) pour faire glisser le récipient intérieur sur le champ stérile.

Instrumentiste/Chirurgien :

1. Vérifier la bague d'inviolabilité sur le récipient intérieur.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si la bague d'inviolabilité est cassée. Si tel est le cas, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

Avec couvercle quart de tour

Figure 7a. Tourner le couvercle extérieur d'un quart de tour



Figure 7b. Extraire le récipient interne en tirant la languette...

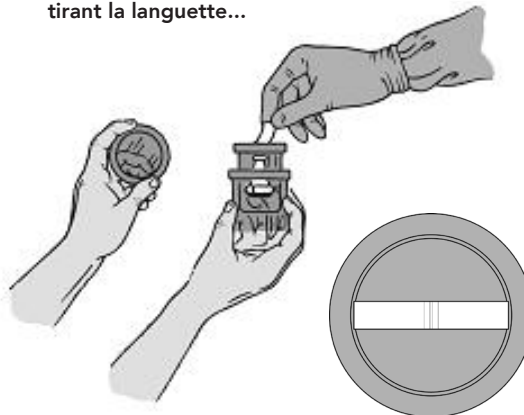
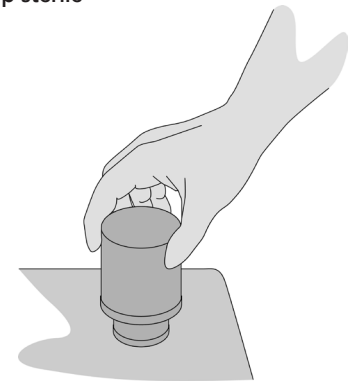


Figure 7c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile



Avec pellicule détachable

Figure 8a. Retirer la pellicule extérieure détachable



Figure 8b. Extraire le récipient interne en tirant la languette...

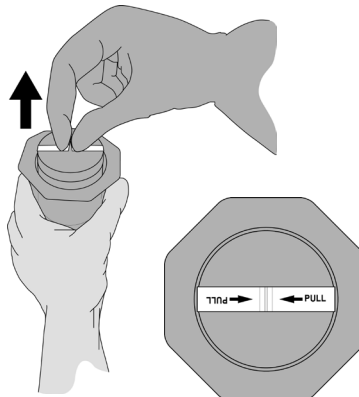
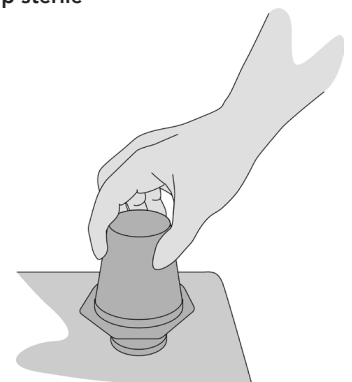


Figure 8c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile



2. Pour ouvrir le récipient intérieur, tourner délicatement le couvercle pour casser la bague d'inviolabilité (Figure 9) puis soulever le couvercle pour le retirer.
3. Introduire la pointe du manche de l'instrument dans la fente située sur le porte-valve et appuyer jusqu'à enclencher le manche fermement en position (Figure 10). Retirer délicatement la valve de son récipient et retirer le plateau du porte-valve en le faisant glisser.

D'une main préalablement gantée, saisir délicatement l'anneau de suture et tourner le manche de l'instrument dans n'importe quelle direction. La valve doit tourner librement à l'intérieur de l'anneau de suture. Arrêter le test de rotation lorsqu'un indicateur d'orientation est aligné avec l'axe du pivot.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si la valve ne tourne pas facilement. Si tel est le cas, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

4. Vérifier que le numéro de série qui figure sur l'étiquette correspond bien à celui du récipient extérieur.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si le numéro de série qui figure sur l'étiquette ne correspond pas à celui du récipient. Si tel est le cas, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

Figure 9. Ouverture du récipient intérieur

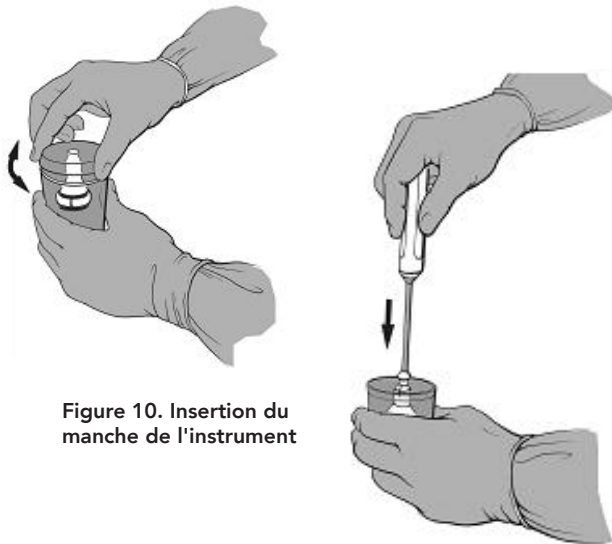


Figure 10. Insertion du manche de l'instrument

5. Enlever l'étiquette du numéro de série en coupant la suture qui la maintient à la valve. Si désiré, il est possible d'utiliser l'étiquette pour vérifier la stérilité par le biais de techniques de culture standards immédiatement après son retrait.
6. La valve est maintenant prête à être implantée. Afin de faciliter le positionnement au cours de l'intervention, il est possible de plier la tige du manche de l'instrument en saisissant les extrémités du manche et de la tige, puis en les pliant. Éviter de saisir la valve.

MISE EN GARDE : lorsque le manche de l'instrument est plié, NE PAS utiliser la valve comme un levier sous peine de l'endommager et d'entraîner sa défaillance mécanique.

9.4 Implantation du dispositif

MISE EN GARDE : tous les instruments accessoires doivent être nettoyés et stérilisés avant utilisation conformément aux instructions spécifiques à chaque instrument.

Calibrage

Utiliser uniquement les calibreurs de la prothèse valvulaire cardiaque On-X pour le calibrage de l'anneau. Les calibreurs contiennent des extrémités cylindriques, coniques et des répliques aortiques. Se reporter au tableau 2 pour choisir les calibreurs de taille appropriée.

Les calibreurs cylindriques correspondent aux valves de 19 mm à 25 mm. Les calibreurs coniques correspondent aux valves de 27/29 mm et 31/33 mm. Ces types de calibreurs peuvent être utilisés sur les valves aortiques et sur les valves mitrales.

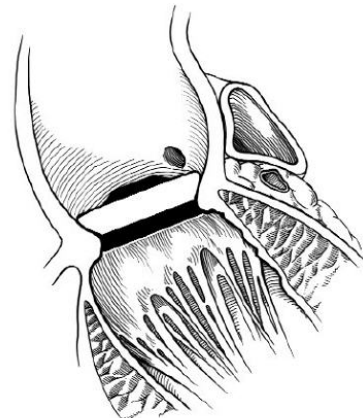
Un ajustement confortable et non serré du calibreur à l'intérieur de l'anneau permet de déterminer la taille correcte de la valve. Lorsque l'ajustement est jugé confortable, la taille de la valve correspondante est indiquée par l'identification située sur le calibreur. Les prothèses valvulaires mitrales On-X avec anneau de suture Conform-X peuvent être utilisées lorsqu'un ajustement confortable se situe entre une taille 25 et 33.

Les calibreurs de réplique aortique sont fournis pour toutes les tailles de valves aortiques. Pour les valves aortiques de 19 mm à 25 mm, les calibreurs de réplique aortique ont pour fonction de vérifier que la valve aortique peut être correctement posée dans l'anneau et que les artères coronaires demeurent non obstruées. Les valves aortiques de 19 mm à 25 mm avec une configuration d'anneau de suture standard, Conform-X et Anatomic sont conçues pour s'adapter à la zone intra-annulaire lors de l'implantation de façon à ce que l'évasement en carbone repose sur l'anneau et que l'anneau de suture soit en position supra-annulaire (Figure 11).

MISE EN GARDE : NE PAS calibrer l'anneau de suture des valves aortiques de 19 mm à 25 mm pour qu'elles s'adaptent à l'intérieur de l'anneau.

Les valves aortiques de 27/29 mm avec une configuration d'anneau de suture standard, Conform-X et Anatomic sont conçues pour être placées en position intra-annulaire, et possèdent un calibreur de réplique qui reproduit cette mise en place à l'identique.

Figure 11. Vérification de la valve aortique à l'aide des calibreurs de réplique aortique



Toutes les valves mitrales, y compris la prothèse valvulaire mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, sont conçues pour être posées en position supra-annulaire (Figure 12).

ATTENTION : éviter de surcalibrer la valve au risque d'interférer avec son fonctionnement.

9.5 Techniques de suture

Les techniques de suture varient en fonction des préférences du chirurgien et de l'état du patient. La valve aortique est conçue pour que l'anneau tissulaire soit abouté avec le rebord évasé de l'orifice. Les chirurgiens s'accordent à reconnaître que la technique de suture à points séparés en U non éversants, renforcés ou non de tampons, est celle qui permet la meilleure conformation de l'anneau de la valve à la surface externe de l'évasement.

Même si les valves mitrales sont généralement implantées par le biais de la méthode de suture à points séparés en U éversants, avec ou sans tampons, les techniques de suture continues à points non éversants sont également utilisées avec succès.

ATTENTION : lors du positionnement de la valve, vérifier l'absence de matériel de suture ou de structures anatomiques interférant avec le mouvement de l'aillette. La faculté de la valve à pouvoir tourner peut permettre d'éviter une pathologie résiduelle susceptible d'interférer avec le mouvement de l'aillette.

Figure 12. Positionnement de la valve supra-annulaire

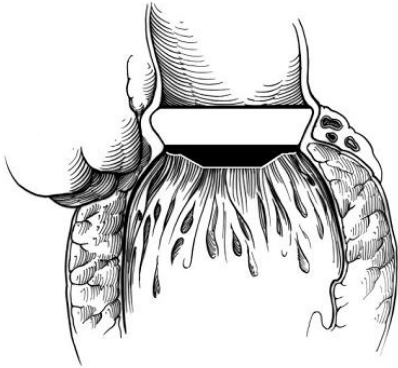
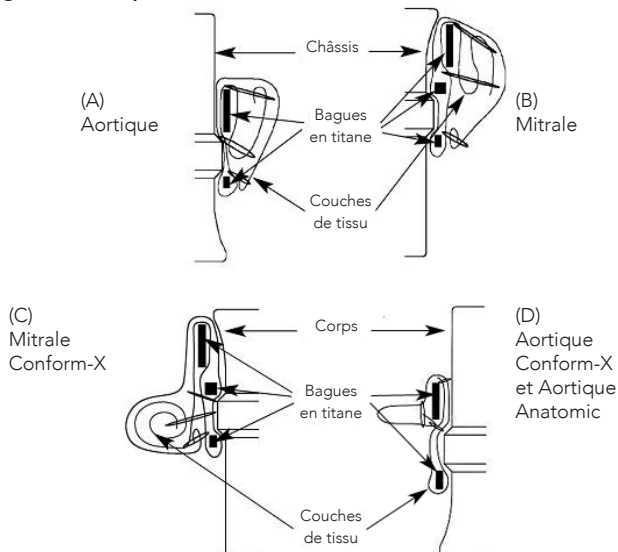


Figure 13. Coupes transversales des anneaux de suture



Les fils de suture doivent être passés à travers le point médian de l'anneau de suture. Ceci permet à l'anneau de suture de rester souple et conforme à l'anneau tissulaire. Cela empêche également l'aiguille de suture d'entrer en contact avec les bagues en titane situées à l'intérieur de l'anneau de suture (Figure 13). Les indicateurs d'orientation sur l'anneau de suture peuvent être utilisés pour faciliter la mise en place de la suture.

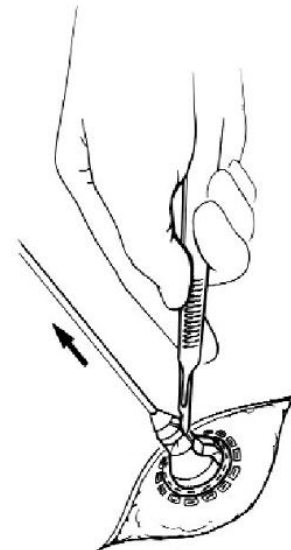
ATTENTION : pour l'anneau de suture Anatomic, les points de suture aux trois commissures de la valve doivent correspondre aux trois indicateurs d'orientation de l'anneau de suture.

Une fois que tous les fils de suture sont bien en place, la valve est avancée dans l'anneau tissulaire et les fils sont noués. Pour les valves aortiques, il est conseillé de nouer les 3 premiers nœuds à équidistance les uns des autres et à mi-chemin entre les commissures afin de stabiliser la valve dans l'anneau tissulaire. Le porte-valve est alors retiré de la valve en coupant soigneusement les fils de suture de rétention, comme illustré sur la Figure 14, puis en retirant délicatement le porte-valve de la valve à l'aide du manche.

AVERTISSEMENT : NE PAS essayer de réinsérer le porte-valve dans la valve une fois qu'il a été retiré. Les types de valves aortique et mitrale utilisent chacun des porte-valves unidirectionnels qui leur sont spécifiques (figure 2).

ATTENTION : les nœuds de suture doivent être coupés à ras afin d'éviter toute interférence potentielle avec le mouvement de l'aillette.

Figure 14. Retrait du porte-valve



9.6 Évaluation du mouvement des ailettes et de la rotation de la valve

Tests du mouvement des ailettes

Une fois la valve mise en place, il est nécessaire d'effectuer des tests pour vérifier si les ailettes bougent librement. Pour ce faire, utiliser la sonde du rotateur ou la sonde d'aillette pour faire délicatement bouger les ailettes, afin de vérifier qu'elles s'ouvrent et se ferment librement.

MISE EN GARDE : tester la mobilité des ailettes uniquement avec la sonde d'aillette On-X de On-XLTI ou la sonde d'aillette située à l'extrémité du rotateur.

Rotation

Si les ailettes ne bougent pas librement, tourner délicatement la valve dans toutes les directions jusqu'à ce qu'elle atteigne une position où aucune interférence ne se fait sentir.

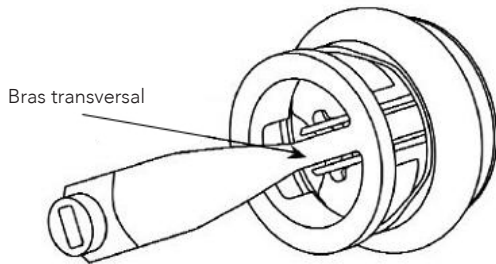
ATTENTION : ne pas essayer de tourner la valve si une résistance significative se fait sentir. Le couple nécessaire à la rotation de la valve in situ doit être semblable à celui du test de rotation effectué avant l'implantation. Si un couple beaucoup plus important s'avère nécessaire, cesser toute tentative de rotation de la valve. Si une rotation est nécessaire mais ne peut pas être effectuée, retirer la valve.

Le rotateur peut s'utiliser avec ou sans manche. Si nécessaire, fixer le manche de l'instrument au rotateur en insérant la pointe du manche de l'instrument dans la fente située à l'extrémité du manche du rotateur jusqu'à enclencher le manche fermement en position.

MISE EN GARDE : utiliser uniquement le rotateur On-X de On-XLTI pour faire tourner la valve in situ. Utiliser uniquement le rotateur calibré correspondant. Un rotateur de taille inappropriée risquerait d'endommager la valve.

En plaçant la sonde d'ailette du rotateur entre les ailettes et le bras transversal dans l'alignement de l'axe de pivot de la valve, insérer délicatement le rotateur de valve dans la valve jusqu'à ce qu'il repose naturellement en place (Figure 15).

Figure 15. Insertion du rotateur de valve



ATTENTION : aucune résistance ne doit se faire sentir lors de l'insertion du rotateur. Dans le cas contraire, cesser toute insertion, retirer le rotateur et le réaligner avant de procéder à une nouvelle tentative d'insertion.

Tester à nouveau la mobilité des ailettes après la rotation. S'il est impossible de faire bouger les ailettes librement, retirer la valve.

9.7 Orientation de la valve

Aortique :

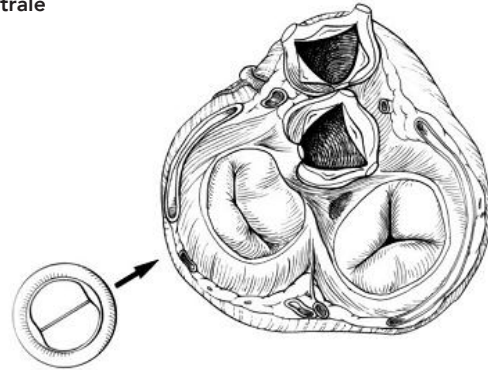
Les résultats des études cliniques ne permettent pas d'établir une orientation privilégiée de la prothèse valvulaire aortique On-X avec les configurations d'anneau de suture standard, Conform-X ou Anatomic.

ATTENTION : une fois la valve implantée, s'assurer visuellement que les ostia coronaires sont libres de toute interférence potentielle.

Mitrale :

La littérature suggère un positionnement anti-anatomique de l'axe de pivot de la valve mitrale. Se reporter à la Figure 16.

Figure 16. Positionnement anti-anatomique de l'axe de pivot de la valve mitrale



Mitrale Standard et Conform-X

10. INFORMATIONS POST-OPÉRATOIRES

10.1 Compatibilité avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

*Remarque : Les résultats d'IRM ci-après s'appliquent à toutes les tailles de prothèses valvulaires cardiaques On-X et à toutes les configurations d'anneau de suture.



Compatible avec l'IRM sous certaines conditions :

Il a été déterminé que la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33*, était compatible avec l'IRM sous certaines conditions conformément à la terminologie spécifiée dans le document « American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment » (Méthode standard pour le marquage de dispositifs médicaux et autres éléments de sécurité dans un environnement de résonance magnétique). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvanie.

Des essais non cliniques ont démontré que la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33, est compatible avec l'IRM sous certaines conditions. Immédiatement après la pose, un patient porteur de ce dispositif peut être soumis en toute sécurité à un examen IRM dans les conditions suivantes :

Champ magnétique statique :

- Champ magnétique statique égal ou inférieur à 3 Tesla
- Champ magnétique maximal à gradient spatial égal ou inférieur à 720-Gauss/cm

Échauffement dû à l'IRM :

Dans des essais non cliniques, la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33, a provoqué l'augmentation de température suivante au cours d'une procédure IRM effectuée pendant 15 minutes (p.ex. par séquence d'impulsions) dans un système de résonance magnétique de 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, logiciel 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) :

Changement maximal de température : +1,6 °C

Pour cette raison, les expériences sur l'échauffement lié à l'IRM pour la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33, à 3 Tesla, en utilisant une antenne RF de corps émettrice/réceptrice dans un système IRM faisant état d'un SAR moyenné corps entier de 2,9 W/kg (c.-à-d. associé à une valeur mesurée par calorimétrie de 2,7 W/kg), ont indiqué que l'échauffement le plus important survenant dans ces conditions spécifiques était égal ou inférieur à +1,6 °C.

Informations sur les artéfacts :

La qualité de l'image obtenue par RM peut se dégrader si la région d'intérêt se trouve exactement au même endroit ou est relativement proche de la position de la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33. Pour cette raison, il peut s'avérer nécessaire d'optimiser les paramètres de l'imagerie RM pour compenser la présence du dispositif.

Séquence d'impulsions	Dimensions de la zone vide de signal (mm ²)	Orientations du plan
T1-SE	1 090	Parallèle
T1-SE	686	Perpendiculaire
GRE	1 478	Parallèle
GRE	1 014	Perpendiculaire

10.2 Produits retournés

Avant de retourner un produit, il est nécessaire d'obtenir un accord préalable du service après-vente de On-XLTI. Contacter le service après-vente pour toute question relative à la valve ou pour obtenir une autorisation de retour.

Brevets U.S. n° 5,308,361; 5,137,532 ; 5,545,216 ; 5,772,694 ; 5,641,324 ; 5,908,452 ; 5,284,676 ; 5,305,554 ; 5,328,713 ; 5,332,337 ; 5,336,259 ; 5,514,410 ; 5,677,061 ; 6,096,075 ; n° de série 09/010,449 autorisé ; n° de série 09/224,816 autorisé ; et autres permis et brevets en instance.

11. INFORMATION SUR LES PATIENTS**11.1 Inscription du patient**

Une fiche médicale du patient et une fiche d'implantation se trouvent à l'intérieur de chaque conditionnement de valve. On-XLTI demande que la fiche d'implantation soit remplie immédiatement et qu'un exemplaire soit envoyé par la poste à son service après-vente. En cas d'implantations de plusieurs valves, remplir une fiche pour chaque valve. On-XLTI utilisera ces données à des fins de notification et pour faciliter le réapprovisionnement de l'inventaire des hôpitaux. Toutes les informations relatives au patient resteront strictement confidentielles, et la divulgation des informations nominatives du patient peut être refusée si la loi l'autorise.

11.2 Fiche médicale du patient

Une fiche médicale du patient est fournie avec la prothèse. Les patients doivent être encouragés à la remplir et à la porter sur eux en permanence.

11.3 Brochure d'informations pour les patients

On-XLTI met à disposition une brochure d'informations pour les patients. S'il le souhaite, le médecin peut la remettre au patient avant sa sortie d'hôpital. La brochure peut être obtenue sur demande auprès du service après-vente de On-XLTI.

12. CLAUSE D'EXONÉRATION DE GARANTIE

En raison des complications précédemment listées qui pourraient résulter du port d'une prothèse valvulaire cardiaque et des dommages éventuels qui pourraient survenir avant, pendant ou après l'implantation, On-XLTI garantit seulement que le produit est conforme aux spécifications standards de On-XLTI. On-XLTI ne concède aucune autre garantie relative à la fonction du produit utilisé et rejette toute responsabilité quant aux résultats découlant de l'utilisation de ce produit. Tous les risques associés à l'utilisation de ce produit incombent à l'acheteur. On-XLTI est exonérée de toutes les autres garanties concernant le produit, exprimées ou tacites, y compris mais sans limitation celles liées à la commercialisation du produit ou à sa conformité pour un usage particulier. On-XLTI ne saura être tenue responsable de toute perte, tout dommage, ou toute dépense, directs, indirects ou secondaires, associés à l'utilisation de ce produit. Personne n'est autorisé à altérer ces conditions ni à lier On-XLTI à toute responsabilité ou garantie supplémentaire associée à l'utilisation du produit.

ANNEXE A

Informations cliniques requises par la FDA (États-Unis)

1. EFFETS INDÉSIRABLES

Au total, dans l'étude européenne pré-AMM, 184 prothèses valvulaires cardiaques aortiques On-X ont été implantées chez 184 patients répartis dans 11 centres. Le suivi moyen était de 2,2 ans (intervalle de 0 à 4,0 ans) avec un total de 411,8 patients-années. 229 valves en position mitrale ont été implantées chez 229 patients répartis dans 16 centres. Le suivi mitral moyen était de 1,8 an (intervalle de 0 à 4,5 ans) avec un total de 417,9 patients-années.

Chez les patients implantés avec une valve aortique, un total de 7 décès a été observé pendant l'étude ; 2 d'entre eux ont été caractérisés comme étant liés à la valve. Un (1) de ces décès lié à la valve aortique était survenu en raison d'une thromboembolie précoce (1 patient), tandis que l'autre représentait un décès soudain inexplicable (1 patient). Chez les patients implantés avec une valve mitrale, un total de 18 décès a été observé pendant l'étude ; 3 d'entre eux ont été caractérisés comme étant liés à la valve. Un (1) de ces décès lié à la valve aortique était survenu en raison d'une hémorragie précoce non contrôlée (1 patient), tandis que les 2 autres représentaient des décès soudains inexplicables (2 patients).

1.1 Effets indésirables observés

Les effets indésirables consignés pendant l'étude clinique sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

2. ÉTUDES CLINIQUES

2.1 Essais pré-AMM

Les essais cliniques pré-AMM de la prothèse valvulaire cardiaque On-X ont été conçus pour étudier la sécurité et l'efficacité de la valve dans le cadre d'un remplacement de valve aortique et mitrale. Entre 1996 et 2000, des patients nécessitant un remplacement de valve cardiaque aortique isolé ont été recrutés dans 11 centres dans le cadre d'une étude prospective non randomisée, multicentrique et internationale, incluant des témoins rétrospectifs. Entre 1996 et 2001, des patients nécessitant un remplacement de valve cardiaque mitrale isolé ont été recrutés dans 16 centres dans le cadre d'une étude prospective non randomisée, multicentrique et internationale, incluant des témoins rétrospectifs.

La cohorte aortique comprenait 184 patients (121 hommes, 63 femmes) âgés de 20 à 80 ans (moyenne : 60,2 ans). Le suivi cumulatif était de 411,8 patients-années avec un suivi moyen de 2,2 ans (EC = 0,8 an, intervalle = 0 à 4,0 ans). La cohorte mitrale comprenait 229 patients (86 hommes, 143 femmes) âgés de 21 à 78 ans (moyenne : 59,2 ans). Le suivi cumulatif était de 417,9 patients-années avec un suivi moyen de 1,8 an (EC = 1,3 an, intervalle = 0 à 4,5 ans). Les tableaux 5 et 6 présentent les données démographiques des patients avant l'intervention et pendant l'intervention. Le graphique 1 montre le nombre de patients implantés par rapport à la durée du suivi. Le tableau 7 présente les informations sur les implants par taille de valve, incluant le nombre de patients implantés et le nombre de patients-années.

Les critères de sécurité évalués dans les études portaient sur les complications. Des analyses de sang ont été utilisées pour confirmer l'absence ou la présence de certaines complications. Les résultats de sécurité sont présentés dans les tableaux 3 et 4. Les critères d'efficacité étaient la classification de la New York Heart Association (NYHA) et des évaluations échocardiographiques. Les données de la NYHA et des analyses de sang ont été obtenues avant l'intervention, pendant l'intervention et après l'intervention, entre 3 et 6 mois, à un an, puis tous les ans. Les données hémodynamiques ont été obtenues à la sortie de l'hôpital et à un an. Les tableaux 8 et 9 présentent ces résultats d'efficacité.

2.2 Essai post-AMM d'anticoagulation cible à plus faible dose

L'étude PROACT (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial) a été conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement de patients implantés avec la prothèse valvulaire cardiaque On-X recevant un traitement anticoagulant moins agressif que celui couramment recommandé par les directives de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ou de l'American College of Chest Physicians (ACCP) pour les patients recevant une prothèse valvulaire mécanique à double ailette. La première cohorte ayant terminé le recrutement et les analyses a été utilisée pour comparer un traitement anticoagulant standard versus un objectif de rapport international normalisé (INR) de 1,5 à 2,0 chez les patients à risque élevé nécessitant un remplacement valvulaire aortique (RVA).

Conception de l'étude et sélection des patients

Le bras RVA à risque élevé de l'étude PROACT était un essai prospectif randomisé, non en aveugle et contrôlé, comparant les résultats suite à un RVA avec la valve On-X. Cet essai multicentrique incluait 36 centres en Amérique du Nord (35 aux États-Unis et 1 au Canada). Au total, 425 patients ont été recrutés dans cette cohorte à des fins de RVA chez des patients exposés à un risque élevé de thrombose valvulaire et de thromboembolie. Le recrutement a débuté en juin 2006 et s'est terminé en octobre 2009 pour le groupe RVA à risque élevé. Des données de suivi recueillies jusqu'au 1^{er} septembre 2014 sont disponibles pour ce rapport. Les critères primaires étaient les suivants : taux de thrombose valvulaire, thromboembolie, hémorragie, réintervention, explantation et mortalité toutes causes confondues et liée à la valve, tels que définis par les directives de la Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) relatives aux études sur les valves. La non-infériorité entre les 2 groupes devait être évaluée en utilisant le critère composite du taux de thrombose valvulaire, thromboembolie et hémorragie, avec un seuil de non-infériorité de 1,5 % (absolu). L'estimation de la taille de l'échantillon a été déterminée à l'aide d'un test de proportion unilatéral avec une erreur de type I de 0,05 et une puissance de 80 % afin de tester l'hypothèse de non-infériorité.

Critères d'inclusion des patients

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

1. Patients présentant une indication clinique nécessitant un RVA isolé
2. Patients présentant les états pathologiques suivants (définissant les patients du groupe à « risque élevé ») : fibrillation auriculaire chronique, fraction d'éjection du ventricule gauche < 30 %, dilatation de l'oreillette gauche avec un diamètre > 50 mm, contrastes échocardiographiques spontanés dans l'oreillette gauche, caractéristiques d'une pathologie vasculaire, événements neurologiques, hypercoagulabilité (définie ci-dessous), anévrisme du ventricule gauche ou droit, réponse des plaquettes à l'aspirine ou au clopidogrel inadéquate, et femmes recevant une œstrogénothérapie.
3. Une intervention chirurgicale cardiaque concomitante, comprenant un pontage aorto-coronarien, une réparation de valve mitrale ou tricuspide, un remplacement de l'aorte ascendante et une procédure Maze, était autorisée.
4. Patients adultes (âgés d'au moins 18 ans)

Critères d'exclusion des patients

Les principaux critères d'exclusion des patients étaient les suivants :

1. Remplacement valvulaire du côté droit
2. Remplacement valvulaire double (aortique et mitral)
3. Patients présentant une endocardite active au moment de l'implantation
4. Antécédent d'événement thromboembolique confirmé ou suspecté ou thrombophlébite survenue ou résolue pendant la dernière année précédant le recrutement
5. Patients en état d'urgence

L'hypercoagulabilité chez les patients RVA a été définie par les analyses sanguines suivantes qui ont été réalisées en pré-opératoire et avant l'initiation de la thérapie par la warfarine : résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden), mutation dans la prothrombine, activité de la prothrombine III, activité de la protéine C, activité de la protéine S, activité du facteur VIII, et cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité). La résistance à l'aspirine ou au clopidogrel chez les patients RVA a été définie d'après les résultats des analyses de laboratoire clinique suivantes : 11-déshydro-thromboxane B2 urinaire (ultérieurement remplacé par le thromboxane A2 dans le sang) pour l'aspirine et inhibition de P2Y12 pour le clopidogrel.

Randomisation en groupes de test et témoin

Tous les patients ont reçu de la warfarine en routine avec un INR cible de 2,0 à 3,0 plus une dose quotidienne d'aspirine à 81 mg pendant les 3 premiers mois post-opératoires. À 90 jours post-opératoires, la randomisation a été réalisée en utilisant un algorithme de randomisation standard (Mersenne Twister) par l'intermédiaire d'un module de randomisation en ligne.

Groupe de test : Pendant les 3 premiers mois post-opératoires, de la warfarine à un INR cible de 2,0 à 3,0 avec de l'aspirine à 81 mg/jour a été utilisée. Après 3 mois, la dose de warfarine a été réduite à un INR cible de 1,5 à 2,0 avec de l'aspirine à 81 mg/jour.

Groupe témoin : En post-opératoire, de la warfarine à un INR cible de 2,0 à 3,0 avec de l'aspirine à 81 mg/jour a été utilisée tout au long de la période de l'étude.

Tout patient du groupe de test qui présentait un événement de thromboembolie recevait automatiquement un traitement anticoagulant standard (INR 2,0 – 3,0 plus aspirine à 81 mg/jour), bien que de tels patients restaient dans le groupe de test conformément à l'intention de traiter.

Critères primaires

Les critères primaires étaient les suivants : événements hémorragiques majeurs, événements hémorragiques mineurs, accident ischémique transitoire (AIT), AVC ischémique, thromboembolie périphérique, thrombose valvulaire, le composite de ces événements, réintervention, explantation et mortalité toutes causes confondues et liée à la valve.

Critères secondaires

Les critères secondaires étaient les suivants : endocardite, hémolyse, anémie hémolytique, fuite paravalvulaire, dysfonction structurelle et non structurelle, classe fonctionnelle post-opératoire de la New York Heart Association et paramètres hémodynamiques par échocardiographie (gradient maximum, gradient moyen, surface valvulaire effective et régurgitation valvulaire).

Calendrier de suivi

Les patients ont été suivis par des visites en personne aux sites de l'étude à 3 mois, 6 mois et 1 an après l'intervention chirurgicale, puis tous les ans pendant 2 à 5 ans, et jusqu'à 8 ans post-opératoires, afin de totaliser les 800 patients-années de suivi nécessaires exigées par la FDA. Pendant ces visites, une électrocardiographie ou une échocardiographie a été réalisée conformément au protocole et à l'indication clinique. Tous les patients maintenus sous thérapie par la warfarine ont été suivis à l'aide de tests de l'INR hebdomadaires réalisés à domicile par l'intermédiaire d'un central téléphonique ou d'une base de données en ligne. La période de suivi allait jusqu'au 1^{er} septembre 2014 et a été menée à terme chez 98 % des patients.

Contrôle de l'INR

À la randomisation, tous les patients ont reçu un moniteur de l'INR à domicile. Le contrôle de l'INR a été maintenu par des tests hebdomadaires à domicile, les ajustements de dose de warfarine étant réalisés par les sites cliniques afin de minimiser la variabilité de l'INR et de maximiser le temps dans la plage cible de l'INR. L'observance de la surveillance à domicile a été déterminée par la fréquence des tests réalisés chaque mois.

Analyse statistique

Les données de l'analyse statistique descriptive, incluant la moyenne et l'écart-type, ont été rapportées pour les mesures numériques. Les événements indésirables précoces, c'est-à-dire ceux qui se produisaient avant la randomisation, ont été calculés en tant que pourcentages. Les taux d'événements indésirables tardifs (post-randomisation) linéarisés en %/patient-année (pt-an) ont été calculés en se basant sur la population de sécurité, incluant tous les patients qui avaient reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude. Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été calculées pour les données relatives au temps écoulé jusqu'à la survenue d'un événement, à partir du moment de la randomisation jusqu'au premier événement. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel statistique SAS (Statistical Analysis Systems), version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RÉSULTATS

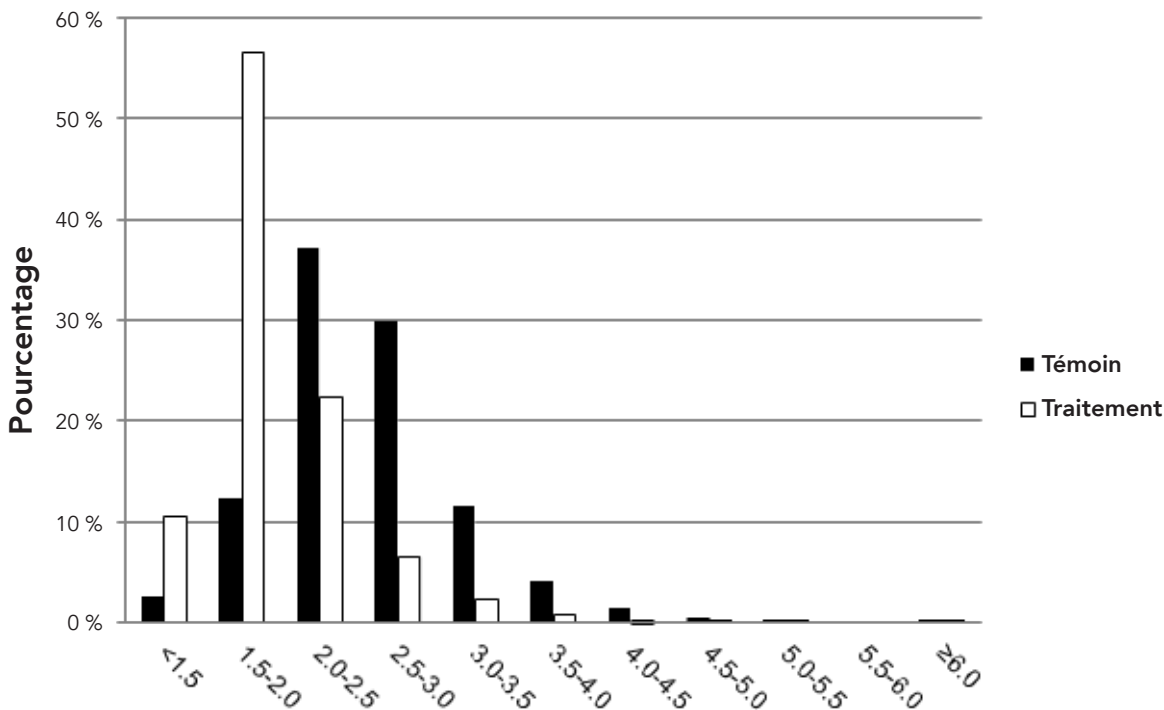
Entre juin 2006 et octobre 2009, 425 patients ont été recrutés dans le bras RVA à risque élevé de l'essai PROACT. Parmi ces 425 patients, 185 ont été aléatoirement répartis dans le groupe de test et 190 dans le groupe témoin au bout de 3 mois post-opératoires. La période de suivi était en moyenne de 3,82 ans jusqu'au 1^{er} septembre 2014 (878,6 patients-années pour le groupe témoin et 766,2 patients-années pour le groupe de test). Les 50 patients restants ont été retirés de l'essai avant la randomisation pour les raisons suivantes : décès (n = 8), exclusion définie par le protocole en raison d'un événement indésirable (n = 10), intervention différente ou aucune intervention réalisée (n = 14), retrait suite à une décision du patient ou du médecin (n = 11), critère d'exclusion défini par le protocole (n = 3), explantation (n = 1) et perte de suivi (n = 3). L'âge moyen au moment de l'intervention chirurgicale était de 55,8 ± 12,0 ans (intervalle, 22 - 85) pour le groupe témoin et

de 54,1 ± 13,0 ans (intervalle, 20 - 83) pour le groupe de test (p = 0,187). Dans les groupes témoin et de test, 81 % et 80 % des patients étaient des hommes, respectivement (p = 0,898).

Des comparaisons entre les 2 groupes en termes de caractéristiques pathologiques de la valve native, lésion valvulaire, classification fonctionnelle pré-opératoire de la New York Heart Association, facteurs de risque cliniques et résultats d'analyses de laboratoire anormaux, sont listées dans le Tableau 10. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

L'observance des patients était considérée comme « minimale » si la fréquence des tests était d'au moins 2 tests par mois, c'est-à-dire approximativement deux fois supérieure à la surveillance conventionnelle de l'INR au cabinet d'un clinicien en ambulatoire. L'observance des patients était considérée comme « totale » lorsque la fréquence des tests était de 2 à 3 tests par mois. Une surveillance à domicile idéale aurait entraîné un intervalle moyen entre les tests de 7 jours. Dans la présente étude, l'intervalle moyen entre les tests était de 9 jours dans les deux groupes. Pour les procédures de surveillance à domicile, plus de 80 % des patients maintenaient une observance minimale, > 20 % des patients maintenaient une observance idéale et 96 % de tous les patients ont tenté au moins une fois de réaliser les tests à domicile. Enfin, 4 % des patients ont refusé de se soumettre à une surveillance de l'INR à domicile et ont été surveillés par leur médecin local dans le cadre de visites à la clinique. L'INR moyen était de 1,89 ± 0,49 (médian : 1,80) pour les patients du groupe de test (cible : 1,5 - 2,0) et de 2,50 ± 0,63 (médiane : 2,40) pour les patients du groupe témoin (cible : 2,0 - 3,0).

Figure 17. Distributions de l'INR



La Figure 17 montre la distribution des mesures de l'INR par groupe et démontre que les taux d'INR les plus faibles étaient maintenus dans le groupe de test. Le pourcentage de mesures de l'INR dans l'intervalle cible était de 64,1 % pour le groupe de test et de 70,4 % pour le groupe témoin. Le pourcentage compris dans l'intervalle du groupe de test était similaire à celui du groupe témoin, et ce malgré l'intervalle cible plus restreint. L'INR moyen et médian était compris dans l'intervalle cible pour les deux groupes. Le pourcentage de mesures $> 3,0$ ou $< 1,5$ était de 17,3 % dans le groupe témoin et de 13,5 % dans le groupe de test, respectivement.

Les résultats des événements des critères primaires sont présentés dans le tableau 11. Les taux d'événements tardifs linéarisés ont montré que le groupe de test présentait des taux d'événements moins élevés en termes d'hémorragie majeure et mineure.

Les taux d'événements thrombo-emboliques entre les 2 groupes semblaient similaires. En termes d'événements hémorragiques, la différence entre les 2 groupes était nettement en faveur du groupe de test. En outre, les taux de mortalité entre les 2 groupes étaient similaires ; les taux des autres événements secondaires liés à la valve non indiqués dans le tableau 11 étaient tous $< 1\%$ /patient-année et étaient également similaires entre les 2 groupes.

Avant la randomisation, 4 patients sont décédés au cours des 30 premiers jours et 4 autres sont décédés entre 30 et 90 jours. Les 4 décès précoces étaient dus à un choc cardiogénique, une défaillance multiviscérale, une insuffisance biventriculaire et une maladie athéro-embolique entraînant une insuffisance rénale ; tous ayant eu lieu dans les 2 jours qui ont suivi l'intervention. Les 4 décès qui sont survenus entre 30 et 90 jours post-opératoire étaient dus à une mort subite de cause inconnue, une endocardite due à la prothèse, une hémorragie cérébrale et une arythmie.

Après la randomisation, l'incidence de la mort subite était similaire dans les deux groupes (3 dans chaque groupe). Trois (3) arrêts cardiaques ont été observés dans le groupe témoin (aucun dans le groupe de test). Les décès liés à la valve incluaient 2 événements d'hémorragie cérébrale et 1 événement d'hémorragie gastro-intestinale dans le groupe témoin, et 1 AVC ischémique et 1 événement d'hémorragie cérébrale dans le groupe de test. Un jugement indépendant a permis de déterminer que les décès tardifs restants n'étaient pas liés à la valve (7 dans chaque groupe).

Une évaluation qualitative a révélé que les types et les causes des réinterventions et des explantations étaient similaires entre les 2 groupes. Avant la randomisation, la procédure chirurgicale la plus courante consistait en une nouvelle exploration suite à une hémorragie peropératoire, avec 22 cas (5,2 % des 425 patients, ou environ la moitié de tous les événements hémorragiques peropératoires). La seconde procédure la plus courante, à savoir l'implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque dans les 14 jours, a été réalisée chez 19 patients (4,5 % des 425 patients). D'autres procédures précoces ont été effectuées en raison d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une endocardite due à la prothèse, d'une reprise des fils d'acier du sternum et d'une grossesse passée inaperçue (1 cas de chaque). Après la randomisation, les réinterventions liées à la valve étaient associées à une endocardite due à la prothèse, une fuite paravalvulaire, une thrombose, une thrombectomie périphérique, une hémorragie et une transplantation cardiaque.

Globalement, le taux des réinterventions post-randomisation était de 0,46 %/patient-année pour le groupe témoin et de 0,91 %/patient-année pour le groupe de test, et le taux d'explantations était de 0,34 % dans le groupe témoin et de 0,91 % dans le groupe de test. Les types et les nombres de réinterventions et d'explantations étaient similaires entre les groupes.

Un AIT a été défini comme un déficit neurologique d'une durée ≤ 3 jours. Sept (7) AIT sont survenus dans le groupe témoin, avec une durée moyenne de 1,6 jour, et 11 dans le groupe de test, avec une durée moyenne de 1 jour. Ceux-ci, tous de courte durée, se manifestaient par une cécité, un engourdissement, une faiblesse ou des fourmillements chez les patients dont les résultats d'examen par tomodesotométrie ou IRM n'indiquaient aucune anomalie de la circulation ou un nouvel infarctus cérébral. Sept (7) AVC ischémiques ont été observés dans le groupe témoin et 6 sont survenus dans le groupe de test. Parmi ceux-ci, 3 cas dans chacun des groupes de test et témoin se sont résolus en 3 jours mais les résultats de la tomodesotométrie et de l'IRM étaient positifs. Quatre (4) patients du groupe témoin et 2 patients du groupe de test ont présenté un déficit neurologique permanent, et 1 patient du groupe de test est décédé d'un AVC au deuxième jour post-opératoire. Les incidences des événements de thromboembolie neurologique dans les 2 groupes étaient similaires, comme présenté dans le tableau 11.

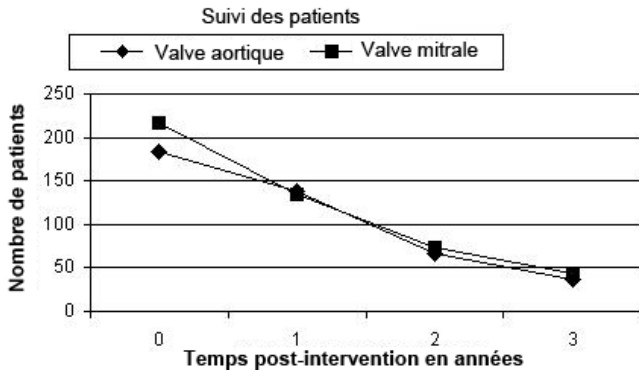
D'un point de vue qualitatif, la thrombose valvulaire était différente de la thromboembolie car l'ensemble des 4 événements de thrombose valvulaire sont survenus chez des patients qui avaient cessé de prendre de la warfarine contre l'avis médical. Ces cas ont été traités par explantation de la valve (1 dans le groupe témoin et 1 dans le groupe de test), thrombectomie (1) ; une résolution spontanée a été également observée suite à une réadministration de warfarine. Les 4 patients se sont tous rétablis.

Les événements des critères primaires dans les groupes témoin et de test combinés comptaient 46 événements hémorragiques majeurs, 44 événements hémorragiques mineurs, 13 AVC ischémiques et 18 AIT. Les événements hémorragiques majeurs ont en outre été classifiés en 5 événements d'hémorragie cérébrale, 27 événements d'hémorragie gastro-intestinale, 3 hématomes, 2 épistaxis et 9 autres événements hémorragiques. Les événements d'hémorragie cérébrale ont entraîné 3 décès et 2 déficits permanents. Les AVC ischémiques ont entraîné 1 décès et 6 déficits permanents ; 6 patients se sont complètement rétablis en < 3 jours. Le tableau 11 stratifie les événements hémorragiques et cérébraux observés dans le groupe témoin et dans le groupe de test.

Afin de tester les hypothèses de l'étude, des analyses de non-infériorité ont été réalisées et sont présentées dans le tableau 12. Ces analyses permettent d'établir que le groupe de test est non inférieur au groupe témoin, en appliquant un seuil de non-infériorité de 1,5 %. Des comparaisons avec des critères objectifs de performance (OPC) étaient également requises par le protocole et sont présentées dans le tableau 13. L'étude était considérée satisfaisante si les taux d'événements des OPC étaient inférieurs à deux fois les OPC correspondants, ce qui peut être observé dans le tableau.

Graphique 1 : Suivi des patients au cours du temps

Patients implantés avec une valve aortique N = 184
 Suivi cumulatif = 411,8 patients-années
 Patients implantés avec une valve mitrale N = 229
 Suivi cumulatif = 417,9 patients-années



Patients suivis, Nf	Sortie d'hôpital	1 an post-intervention	2 ans post-intervention	3 ans post-intervention
	Aortique	184	138	66
Mitrale	216	134	74	44

Tableau 3 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire aortique¹

Tous les patients implantés, N = 184, Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Complication	Événements précoces		Événements tardifs ²		Absence d'événement ³ , % [ES]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/patient-année	1 an post-intervention (n = 138)	3 ans post-intervention (n = 37)
Mortalité (toutes causes confondues)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mortalité (liée à la valve)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endocardite	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantation	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hémolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hémorragie ⁶ (toutes causes confondues)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Hémorragie (majeure)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Fuite périvalvulaire (toutes causes confondues)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Fuite périvalvulaire (majeure)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Dysfonction non structurelle de la valve	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Réintervention (liée à la valve)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Dysfonction structurelle de la valve	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Thromboembolie	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Thrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Remarques :

1. Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. Événements tardifs calculés en tant que taux linéarisés basés sur le total des patients-années.
3. L'absence d'événements a été calculée en se basant sur la méthode de Kaplan-Meier. ES = erreur standard.
4. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.
5. Des études sanguines réalisées dans un laboratoire central ont permis d'établir que la valve entraînait un faible taux d'hémolyse totalement compensée, typiquement caractérisé par une augmentation de la SLDH avec une moyenne comprise dans la plage normale, une réduction de l'haptoglobine à une valeur inférieure à la normale chez 69 % des patients soumis à un remplacement valvulaire aortique (RVA) et 65 % des patients soumis à un remplacement valvulaire mitral (RVM) à 1 an ; tous les autres analytes étaient compris dans la plage normale.
6. Les agents anticoagulants utilisés ont été indiqués. Le rapport international normalisé cible était de 2,5 à 3,5 dans le cadre d'un RVA et de 3,0 à 4,5 dans celui d'un RVM.

Tableau 4 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire mitral¹

Tous les patients implantés, N = 229, Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Complication	Événements précoces		Événements tardifs ²		Absence d'événement ³ , % [ES]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/patient-année	1 an post-intervention (n = 134)	3 an post-intervention (n = 44)
Mortalité (toutes causes confondues)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalité (liée à la valve)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endocardite	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantation	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hémolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hémorragie ⁶ (toutes causes confondues)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Hémorragie (majeure)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Fuite périvalvulaire (toutes causes confondues)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Fuite périvalvulaire (majeure)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Dysfonction non structurale de la valve	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Réintervention (liée à la valve)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Dysfonction structurale de la valve	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Thromboembolie	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Thrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Remarques :

- Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
- Événements tardifs calculés en tant que taux linéarisés basés sur le total des patients-années.
- L'absence d'événements a été calculée en se basant sur la méthode de Kaplan-Meier. ES = erreur standard.
- n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.
- Des études sanguines réalisées dans un laboratoire central ont permis d'établir que la valve entraînait un faible taux d'hémolyse totalement compensée, typiquement caractérisé par une augmentation de la SLDH avec une moyenne comprise dans la plage normale, une réduction de l'haptoglobine à une valeur inférieure à la normale chez 69 % des patients soumis à un RVA et 65 % des patients soumis à un RVM à 1 an ; tous les autres analytes étaient compris dans la plage normale.
- Les agents anticoagulants utilisés ont été indiqués. Le rapport international normalisé cible était de 2,5 à 3,5 dans le cadre d'un RVA et de 3,0 à 4,5 dans celui d'un RVM.

Tableau 5 : Données démographiques des patients en pré-opératoire**Données démographiques pré-opératoires des patients implantés avec une valve aortique**Tous les patients implantés, N = 184
Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Caractéristique du patient	N	% (n/N) ¹
Âge à l'implantation, en années	60,2 ± 8,4	
Sexe :		
• Masculin	121	65,8 %
• Féminin	63	34,2 %
Classification NYHA :		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Inconnue	0	0,0 %
Lésion valvulaire :		
• Sténose	86	46,7 %
• Insuffisance	39	21,2 %
• Mixte	59	32,1 %
• Autre	0	0 %

Remarques : 1. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.

Données démographiques pré-opératoires des patients implantés avec une valve mitraleTous les patients implantés, N = 229
Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Caractéristique du patient	N	% (n/N) ¹
Âge à l'implantation, en années	59,2 ± 10,6	
Sexe :		
• Masculin	86	37,6 %
• Féminin	143	62,4 %
Classification NYHA :		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Inconnue	4	1,7 %
Lésion valvulaire :		
• Sténose	29	12,7 %
• Insuffisance	111	48,5 %
• Mixte	87	38,0 %
• Autre	2	0,9 %

Remarques : 1. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.

Tableau 6 : Données démographiques des patients en peropératoire¹

Données démographiques peropératoires des patients implantés avec une valve aortique

Tous les patients implantés, N = 184
Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Variable	Catégorie ¹	n	% (n/N) ²	
Étiologie ³	Calcification	92	50,0 %	
	Dégénérative	51	27,7 %	
	Rhumatismale	24	13,0 %	
	Congénitale	18	9,8 %	
	Endocardite	8	4,4 %	
	Dysfonction de la prothèse valvulaire	0	0,0 %	
	Autre	6	3,3 %	
	Procédures concomitantes ³	Aucune	141	76,7 %
Pontage aorto-coronarien		21	11,4 %	
Myotomie		10	5,4 %	
Réparation mitrale		5	2,7 %	
Réparation ou remplacement de l'aorte		4	2,2 %	
Réparation tricuspide		1	0,5 %	
Pontage du myocarde		1	0,5 %	
Remplacement tricuspide		0	0,0 %	
Explantation d'un anneau d'annuloplastie		0	0,0 %	
Procédure Maze		0	0,0 %	
Fermeture de l'appendice auriculaire		0	0,0 %	
Réparation d'un anévrisme ventriculaire		0	0,0 %	
Autre		0	0,0 %	
Pathologies préexistantes ³		Hypertension systémique	90	48,9 %
		Hyperlipidémie	83	45,1 %
	Angine de poitrine	42	22,8 %	
	Coronaropathie	42	22,8 %	
	Diabète	33	17,9 %	
	Arythmies auriculaires	25	13,6 %	
	Dysfonction du ventricule gauche	23	12,5 %	
	Insuffisance cardiaque congestive	22	12,0 %	
	Infarctus du myocarde	12	6,5 %	
	Accident cérébrovasculaire	10	5,4 %	
	Sténose carotidienne	7	3,8 %	
	Endocardite	4	2,2 %	
	Cardiomyopathie	3	1,6 %	
	Implantation d'un stimulateur cardiaque	2	1,1 %	
	Pontage aorto-coronarien	1	0,5 %	
	Antécédent de remplacement valvulaire aortique	1	0,5 %	
	Antécédent de remplacement valvulaire mitral	0	0,0 %	
	Autre	27	14,8 %	
Taille de valve	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 %	

Données démographiques peropératoires des patients implantés avec une valve mitrale

Tous les patients implantés, N = 229
Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Variable	Catégorie ¹	N	% (n/N) ²
Étiologie ³	Rhumatismale	86	37,6 %
	Dégénérative	62	27,1 %
	Calcification	36	15,7 %
	Endocardite	16	7,0 %
	Dysfonction de la prothèse valvulaire	6	2,6 %
	Congénitale	4	1,8 %
	Autre	38	16,6 %
	Procédures concomitantes ³	Aucune	130
Pontage aorto-coronarien		44	19,2 %
Réparation tricuspide		22	9,6 %
Fermeture de l'appendice auriculaire		12	5,2 %
Réparation mitrale		12	5,2 %
Procédure Maze		12	5,2 %
Fermeture d'un défaut septal		8	3,5 %
Réparation d'un anévrisme ventriculaire		3	1,3 %
Muscularisation		2	0,9 %
Remplacement tricuspide		1	0,4 %
Explantation d'un anneau d'annuloplastie		1	0,4 %
Pathologies préexistantes ³		Arythmies auriculaires	137
	Hypertension pulmonaire	108	46,8 %
	Hypertension systémique	88	38,1 %
	Hyperlipidémie	88	38,1 %
	Insuffisance cardiaque congestive	80	34,6 %
	Autre	77	33,3 %
	Coronaropathie	67	29,0 %
	Tabagisme	64	27,7 %
	Dysfonction du ventricule gauche	47	20,4 %
	Accident cérébrovasculaire	43	18,6 %
	Diabète	40	17,3 %
	Angine de poitrine	38	16,4 %
	Infarctus du myocarde	30	13,0 %
	Hyperthyroïdie	27	11,7 %
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	25	10,8 %
	Endocardite	18	7,8 %
	Ulcère gastro-intestinal	18	7,8 %
	Insuffisance rénale chronique	13	5,6 %
	Sténose carotidienne	12	5,2 %
	Pontage aorto-coronarien	10	4,4 %
Cancer	10	4,4 %	
Antécédent de remplacement valvulaire mitral	9	3,9 %	
Cardiomyopathie	8	3,5 %	
Implantation d'un stimulateur cardiaque	6	2,6 %	
Taille de valve	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Remarques :

1. Classement par fréquence de survenue (excepté pour les tailles des valves).
2. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.
3. Plusieurs sont possibles chez un seul patient.

Tableau 7 : Nombre de patients implantés et de patients-années par taille de valve**Nombre de patients implantés avec une valve aortique et nombre de patient-années par taille de valve**

Tous les patients implantés, N = 184

Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

	Nombre par taille de valve					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Nombre de patients implantés	17	35	70	38	24	184
Nombre de patients-années	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Nombre de patients implantés avec une valve mitrale et nombre de patients-années par taille de valve

Tous les patients implantés, N = 229

Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

	Nombre par taille de valve			Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Nombre de patients implantés	33	131	65	229
Nombre de patients-années	60,2	239,1	118,6	417,9

Tableau 8 : Résultats de l'efficacité des valves**Résultat de l'efficacité des valves aortiques, classification fonctionnelle de la NYHA (New York Heart Association)¹**

Tous les patients implantés, N = 184

Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Classe NYHA	Évaluation pré-opératoire (Nd = 184)		Évaluations post-opératoires					
			1 an (10-14 mois) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 ans (22-26 mois) (Nf = 66, Nd = 66)		3 ans (34-38 mois) (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
Indéterminée ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Manquante ⁵	0	S/O	9	S/O	0	S/O	1	S/O

Remarques :

1. Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. Nf = nombre de patients suivis (issu du graphique 1) ; Nd = nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (manquante non incluse).
3. n = nombre de patients dans chaque catégorie.
4. « Indéterminée » signifie que les données ont été recueillies mais que la classe n'a pas pu être déterminée pendant l'examen
5. « Manquante » fait référence à la différence entre le nombre de patients suivis (Nf) et le nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (Nd).

Résultat de l'efficacité des valves mitrales, classification fonctionnelle de la NYHA (New York Heart Association)¹

Tous les patients implantés, N = 229

Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Classe NYHA	Évaluation pré-opératoire (Nd = 229)		Évaluations post-opératoires					
			1 an (10-14 mois) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 ans (22-26 mois) (Nf = 74, Nd = 69)		3 ans (34-38 mois) (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
Indéterminée ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Manquante ⁵	0	S/O	7	S/O	5	S/O	2	S/O

Remarques :

1. Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. Nf = nombre de patients suivis (issu du graphique 1) ; Nd = nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (manquante non incluse).
3. n = nombre de patients dans chaque catégorie.
4. « Indéterminée » signifie que les données ont été recueillies mais que la classe n'a pas pu être déterminée pendant l'examen
5. « Manquante » fait référence à la différence entre le nombre de patients suivis (Nf) et le nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (Nd).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques

Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques avec la valve aortique¹

Tous les patients implantés, N = 184
Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Paramètre hémodynamique	Résultats par taille de valve									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Période précoce post-intervention (< 30 jours), N_i² = 184										
Gradient moyen ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Moyenne ± ET	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
SVE ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Moyenne ± ET	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Régurgitation ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n	% (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 %
•Non disponible	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 an post-intervention, N_i = 138										
Gradient moyen	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Moyenne ± ET	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min., max.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
SVE	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Moyenne ± ET	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Régurgitation	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0 %	6	21,4 %	24	40,0 %	12	40,0 %	5	23,8 %
•1-2+	11	68,8 %	21	75,0 %	33	55,0 %	16	53,3 %	15	71,4 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,3 %	2	6,7 %	1	4,8 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 an post-intervention, N_i = 103 (total de 2 ans (66) et 3 ans (37) de suivi)										
Gradient moyen	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Moyenne ± ET	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
SVE	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Moyenne ± ET	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Régurgitation	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0 %	9	24,3 %	27	39,7 %	17	47,2 %	7	28,0 %
•1-2+	12	60,0 %	25	67,6 %	37	54,4 %	16	44,4 %	17	68,0 %
•3+	2	10,0 %	0	0,0 %	3	4,4 %	2	5,6 %	1	4,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,8 %	0	0,0 %
•Non disponible	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Remarques :

1. Les évaluations hémodynamiques ont été réalisées par échocardiographie transthoracique (ETT) et, dans certains cas, par échocardiographie transœsophagienne (ETO). Les données comprennent les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. N_i = nombre de patients suivis (issu du graphique 1).
3. Le gradient moyen représente la chute de pression mesurée à travers la valve en mmHg.
4. N_d = nombre de patients pour lesquels les données hémodynamiques ont été recueillies.
5. SVE = surface valvulaire effective mesurée en cm².
6. La régurgitation représente le reflux sanguin de la valve dû à une fuite normale et à une fuite périvalvulaire ; 0 = aucune, 1+ = légère, 2+ = modérée, 3+ = modérée/sévère, 4+ = sévère.
7. n = nombre de patients dans chaque catégorie.

Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques avec la valve mitrale¹

Tous les patients implantés, N = 229
Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Paramètre hémodynamique	Résultats par taille de valve					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Période précoce post-intervention (< 30 jours), N_i² = 216						
Gradient moyen ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Moyenne ± ET	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
SVE ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Moyenne ± ET	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Régurgitation ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4 %	73	70,2 %	40	71,4 %
•1-2+	4	14,3 %	25	24,0 %	16	28,6 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 an post-intervention, N_i = 134						
Gradient moyen	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Moyenne ± ET	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
SVE	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Moyenne ± ET	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Régurgitation	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3 %	53	80,3 %	23	79,3 %
•1-2+	3	20,0 %	11	16,7 %	6	20,7 %
•3+	1	6,7 %	1	1,5 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tableau 10 : Caractéristiques pré-opératoires des groupes Test et Témoin pour le groupe RVA à risque élevé

Classe/test	Test (n = 185)	Témoin (n = 190)	valeur P
Observations pathologiques de la valve (étiologie)			
Rhumatismale	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcification	121 (65)	130 (68)	0,61
Congénitale	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardite	8 (4)	5 (3)	0,81
Dégénérative/myxomateuse	31 (17)	32 (17)	0,89
Dysfonction de la prothèse valvulaire	8 (4)	9 (5)	0,79
Lésion valvulaire			0,24
Sténose	95 (51)	97 (51)	
Régurgitation	46 (25)	34 (18)	
Mixte	39 (21)	54 (28)	
Classe NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Inconnue	16 (9)	14 (7)	
Facteurs de risque cliniques			
Fibrillation auriculaire	3 (2)	11 (6)	0,06
Fraction d'éjection < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Thérapie par les œstrogènes	4 (2)	2 (1)	0,66
Diamètre de l'oreillette gauche > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Événements neurologiques	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrastes échocardiographiques			
spontanés	0 (0)	2 (1)	0,46
Anévrisme ventriculaire	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Analyses de laboratoires anormales			
Activité de l'AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Activité du facteur VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutation du facteur V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Activité de la protéine C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutation de la prothrombine	4 (2)	3 (2)	0,96
Activité de la protéine S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibition de P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Thromboxane urinaire	84 (45)	69 (36)	0,09

Données présentées en n (%). Les taux d'incidence sont présentés en fonction de l'étiologie de la maladie et la comparaison entre les groupes Test et Témoin est réalisée à l'aide d'un test de significativité du khi-deux (incluant la correction de continuité de Yates pour les petites tailles d'échantillons). RVA, remplacement valvulaire aortique ; NYHA, New York Heart Association ; AT-III, antithrombine III. Toutes les valeurs p sont des tests des proportions à l'exception des distributions pour la lésion valvulaire et la classe NYHA qui sont des tests du khi-deux des distributions.

Tableau 11 : Taux d'événements indésirables tardifs linéarisés post-randomisation pour le groupe RVA à risque élevé

Événement	Témoin (patients-années = 878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Test (patients-années = 766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Taux (%/patient-année)	N	Taux (%/patient-année)
Hémorragie majeure	34	3,87	12	1,57
Hémorragie cérébrale	4	0,46	1	0,13
Hémorragie mineure	35	3,98	9	1,17
<i>Hémorragies totales</i>	69	7,85	21	2,74
AVC ischémique	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
<i>TE due à un événement neurologique</i>	14	1,59	17	2,22
TE périphérique	1	0,11	4	0,52
<i>TE totales</i>	15	1,70	21	2,74
Thrombose valvulaire	2	0,23	2	0,26
<i>Hémorragie majeure, TE et thrombose valvulaire</i>	51	5,80	35	4,57
<i>Critère primaire composite</i>	86	9,79	44	5,74
Mort subite	3	0,34	3	0,39
Décès lié à la valve	3	0,34	2	0,26
Mortalité totale	16	1,82	12	1,57

TE = thromboembolie ; Critère primaire composite = composite des hémorragies totales, TE due à un événement neurologique, TE périphérique et thrombose valvulaire

Tableau 12 : Analyses de non-infériorité

Complications des catégories	Nombre d'événements dans le groupe témoin	Taux (%/patient-année)	Nombre d'événements dans le groupe de traitement	Taux (%/patient-année)	Différence (traitement-témoin)	IC à 95 % de la différence [1]	Indicateur de non-infériorité (SI de 1,5 %) [2]
Patients-années au total	878,6		766,2				
Critère primaire composite	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Non inférieur
Hémorragie majeure, TE, thrombose valvulaire	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Non inférieur

Critère primaire composite = Composite des hémorragies totales, TE due à un événement neurologique, TE périphérique et thrombose valvulaire ; TE = thromboembolie ; IC = intervalle de confiance ; SI = seuil d'infériorité [1]. Les valeurs de l'IC sont calculées à l'aide du test de la distribution de Poisson. [2] La non-infériorité est calculée selon l'hypothèse nulle du taux de traitement - témoin $\leq 1,5\%$. Conformément aux directives de la FDA de mars 2010, on peut conclure à une non-infériorité si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral est inférieure à 1,5 %.

Tableau 13 : Analyses des critères objectifs de performance pour le groupe de traitement














Complications des catégories	Nombre d'événements	Taux (%/patient-année)	Limite supérieure unilatérale de l'IC à 95 %	Taux d'OPC de la FDA (2* taux d'OPC)	Valeur P [1]
Patients-années au total	766,2				
Thromboembolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Thrombose valvulaire	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hémorragie majeure ou mineure	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Hémorragie majeure	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

IC = intervalle de confiance

[1] Les valeurs de l'IC sont calculées à l'aide de la distribution et la régression de Poisson avec un temps de suivi total logarithmique compensé.

Les valeurs P représentent des tests basés sur l'hypothèse nulle du taux de traitement $\geq 2X$ le taux d'OPC de la FDA en utilisant les valeurs de 1993.

Tableau 14: Définitions

	REPRÉSENTANT AGRÉÉ DANS L'UNION EUROPÉENNE		NE PAS UTILISER SI L'EMBALLAGE EST ENDOMMAGÉ
	FABRICANT		NE PAS RÉUTILISER
	VOIR LE MODE D'EMPLOI		UTILISER AVANT
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	VOIR LE MODE D'EMPLOI		NUMÉRO DE SÉRIE
	RÉFÉRENCE PRODUIT		DATE DE FABRICATION
	STÉRILISÉ À LA VAPEUR		NE PAS RESTÉRILISER
	COMPATIBLE IRM SOUS CONDITIONS		

ON-X® HERZKLAPPEN- PROTHESE

GEBRAUCHSANWEISUNG

On-X® Mitralklappe mit Standardnahtring

On-X® Mitralklappe mit Conform-X® Nahtring

On-X® Aortenherzklappe mit Standardnahtring
und verlängertem Halter

On-X® Aortenklappe mit Conform-X® Nahtring
und verlängertem Halter

On-X® Aortenklappe mit anatomischem Nah-
tring und verlängertem Halter

Die aktuellen Versionen aller On-X LTI
Gebrauchsanweisungen können abgeru-
fen werden unter:

<http://www.onxlti.com/ifu>

INHALTSVERZEICHNIS

ON-X® HERZKLAPPENPROTHESE	243
GEBRAUCHSANWEISUNG	245
1. PROTHESEN BESCHREIBUNG	245
2. INDIKATIONEN	245
3. KONTRAINDIKATIONEN	245
4. VORSICHTS- UND WARNHINWEISE	246
4.1 WARNHINWEISE	246
4.2 VORSICHTSHINWEISE	246
5. MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	246
6. INDIVIDUELLE ANPASSUNG DER BEHANDLUNG	246
6.1 SPEZIELLE PATIENTENGRUPPEN	246
7. PATIENTENBERATUNG	247
8. LIEFERFORM	247
8.1 ERHÄLTICHE MODELLE UND GRÖSSEN	247
8.2 VERPACKUNG	247
8.3 LAGERUNG	248
8.4 ZUBEHÖR	248
8.5 REINIGUNG UND STERILISATION DES ZUBEHÖRS	249
9. GEBRAUCHSANLEITUNG	249
9.1 ÄRZTLICHE SCHULUNG	249
9.2 STERILISATION UND ERNEUTE STERILISATION	249
9.3 HANDHABUNG UND VORBEREITUNG	249
9.4 IMPLANTATION	251
9.5 NAHTTECHNIKEN	252
9.6 PRÜFUNG DER KLAPPENSEGELBEWEGUNG UND HERZKLAPPENDREHUNG	252
9.7 KLAPPENAUSRICHTUNG	253
10. POSTOPERATIVE INFORMATIONEN	253
10.1 KOMPATIBILITÄT MIT MAGNETRESONANZ- TOMOGRAPHIE (MRT)	253
10.2 WARENRÜCKSENDUNG	254
11. PATIENTENINFORMATIONEN	254
11.1 PATIENTENREGISTRIERUNG	254
11.2 PATIENTENAUSWEIS	254
11.3 PATIENTENINFORMATION SHEFT	254
12. GARANTIEAUSSCHLUSS	254
ANHANG A	255
1. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	255
1.1 BEOBACHTETE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	255
2. KLINISCHE STUDIEN	255
2.1 STUDIEN VOR DEM INVERKEHRBRINGEN	255
2.2 STUDIE NACH DEM INVERKEHRBRINGEN ZUR ANTIKOAGULATION MIT NIEDRIGEREM ZIELWERT	255

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Aorten- und Mitralklappenprofile	245
Abb. 2: Aorten- und Mitralklappenhalter	247
Abb. 3a: Größenmesser und Replikatgrößenmesser	248
Abb. 3b: Größenmesser	248
Abb. 5: Drehinstrument.....	249
Abb. 4: Haltegriff	249
Abb. 6: Klappensegelsonde	249
Abb. 7a. Abschraubbarer Außendeckel	250
Abb. 8a. Abziehbarer Außendeckel	250
Abb. 7b. An der Zuglasche abziehen... ..	250
Abb. 8b. An der Zuglasche abziehen... ..	250
Abb. 7c. ...oder auf steriles Feld umkippen	250
Abb. 8c. ...oder auf steriles Feld umkippen	250
Abb. 9. Öffnen des Innenbehälters	251
Abb. 10. Einführen des Haltegriffs	251
Abb. 11. Aortenreplikatgrößenmesser zur Überprüfung der Aortenklappe	251
Abb. 12. Supraannuläre Positionierung der Klappe	252
Abb. 13. Nahtring-Querschnitte.....	252
Abb. 14. Entfernen des Klappenhalters	252
Abb. 15. Einführen des Klappendrehinstruments	253
Abb. 16. Drehachse der Mitralklappe antianatomisch angeordnet	253
Abb. 17. Verteilung der INR-Werte	257

SCHAUBILDVERZEICHNIS

Schaubild 1: Nachbeobachtung von Patienten im Zeitablauf.....	259
---	-----

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: On-X Klappenspezifikationen (Millimeter)	247
Tabelle 2: Größenmesserauswahl.....	248
Tabelle 3: Raten von beobachteten unerwünschten Ereignissen bei Aortenklappenersatz-Patienten	259
Tabelle 4: Raten von beobachteten unerwünschten Ereignissen bei Mitralklappenersatz-Patienten.....	260
Tabelle 5: Präoperative Patientendaten	260
Tabelle 6: Patientendaten zum Zeitpunkt der Operation	261
Tabelle 7: Anzahl Patienten mit Implantat und Jahre nach Klappengröße	262
Tabelle 8: Klappen-Wirksamkeitsergebnisse	262
Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse, hämodynamische Ergebnisse	263
Tabelle 10: Präoperative Merkmale der Test- und Kontrollgruppe innerhalb der Hochrisikogruppe mit Aortenklappenersatz.....	264
Tabelle 11: Linearisierte Raten von späten Ereignissen nach der Randomisierung in der Hochrisikogruppe mit Aortenklappenersatz	264
Tabelle 12: Nichtunterlegenheitsanalysen.....	265
Tabelle 13: Analysen der objektiven Leistungskriterien (OPC) für Behandlungsgruppe	265
Tabelle 14: Definitionen	266

GEBRAUCHSANWEISUNG

VORSICHT: Nach amerikanischem Gesetz darf dieses Produkt nur von Ärzten bzw. auf ärztliche Verordnung verkauft werden.

1. PROTHESEN BESCHREIBUNG

Die On-X® Herzklappenprothese (Abb. 1) ist eine mechanische Doppelflügel-Herzklappe, die aus einem Öffnungsgehäuse und zwei Klappensegeln besteht. Der Einstrombereich der Öffnung ist nach vorne erweitert, um Strömungsturbulenzen zu reduzieren. Der Ausstromrand besteht aus Schutzfortsätzen, die die Klappensegel in der geschlossenen Position schützen. Die Klappensegel drehen sich um Fortsätze an der Innenfläche des Öffnungsringes. In der geschlossenen Position bildet jedes Klappensegel einen Nominalwinkel von 40° zur Öffnungsebene. In der geöffneten Position bildet die Segelenebene jeweils einen Nominalwinkel von 90° zur Öffnungsebene. Die Klappensegel durchlaufen einen Bewegungsbogen von 50° zur geschlossenen Position.

Die Öffnung ist aus einem Graphitsubstrat gefertigt, das mit On-X®-Kohlenstoff beschichtet ist, einer nicht legierten Form von pyrolytischem Kohlenstoff. Die Klappensegel bestehen aus einem Graphitsubstrat mit abgelagertem On-X®-Kohlenstoff, der mit 10 Gewichtsprozent Wolfram angereichert ist, um die erforderliche Strahlenundurchlässigkeit zu erzielen.

Der Nahttring besteht aus Polytetrafluorethylen-Stoff (PTFE), der mit Titanhalterungen und 5-0-Nahtmaterial an der Öffnung befestigt ist. Diese Anbringungsart ermöglicht während der Implantation eine Drehung des Nahttrings in situ. Zur korrekten Ausrichtung der Herzklappe ist der Nahttring mit Orientierungskennzeichnungen versehen.

Die On-X® Herzklappenprothese ist in drei aortalen und zwei mitralen Nahtringkonfigurationen erhältlich. Alle aortalen Konfigurationen sind in den Größen 19, 21, 23, 25 und 27/29 mm erhältlich. Der mitrale Standardnahtring ist in den Größen 23, 25, 27/29 und 31/33, der mitrale Conform-X® Nahtring dagegen nur in der Größe 25/33 erhältlich.

Aortenklappen in den Größen von 19 bis 25 mm sind für die intra-supraannuläre Position des Nahttrings konzipiert, während die Klappe der Größe 27/29 mm für die intraannuläre Anbringung des Nahttrings bestimmt ist. Alle Mitralklappengrößen sind für die supraannuläre Position des Nahttrings konzipiert.

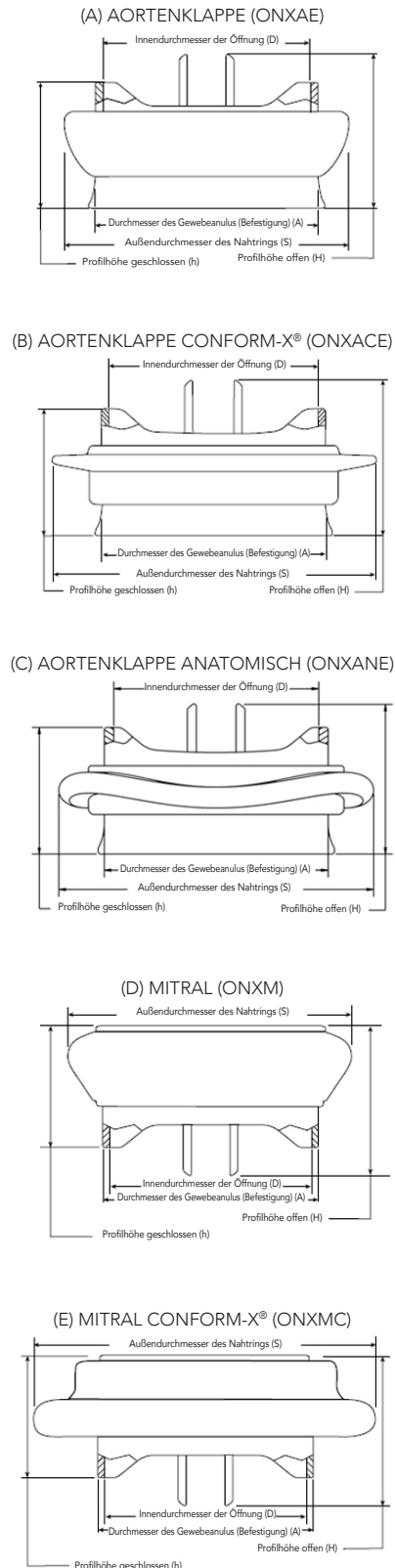
2. INDIKATIONEN

Die On-X Herzklappenprothese ist für den Ersatz erkrankter, beschädigter oder defekter nativer Herzklappen bzw. Herzklappenprothesen in der Aorten- und Mitralposition indiziert.

3. KONTRAINDIKATIONEN

Die On-X Herzklappenprothese ist bei Patienten kontraindiziert, die keine Antikoagulationstherapie vertragen.

Abb. 1: Aorten- und Mitralklappenprofile
(die entsprechenden Abmessungen sind Tabelle 1 zu entnehmen)



4. VORSICHTS- UND WARNHINWEISE

4.1 Warnhinweise

NUR ZUR EINMALIGEN VERWENDUNG.

Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn:

- die Prothese heruntergefallen oder beschädigt ist bzw. auf irgendeine Weise falsch gehandhabt wurde;
- das Verfallsdatum überschritten ist;
- der Originalitätsverschluss beschädigt ist;
- das Seriennummernschild nicht mit der Seriennummer auf dem Behälteretikett übereinstimmt.

Katheter, chirurgische Instrumente und transvenöse Herzschrittmacherelektroden dürfen NICHT durch die Prothese geführt werden, weil dies eine Herzklappeninsuffizienz, Beschädigung bzw. Verschiebung der Herzklappensegel und/oder ein Verkleben des Katheters, des Instruments oder der Elektrode verursachen kann.

Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT resterilisiert werden.

4.2 Vorsichtshinweise

Zur Handhabung der Prothese dürfen nur On-X Instrumente für Herzklappenprothesen von On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) verwendet werden. Zur Auswahl der Klappengröße sollten nur On-XLTI On-X Größenmesser für Herzklappenprothesen verwendet werden. Die Nutzung anderer Größenmesser kann zur Auswahl der falschen Klappengröße führen.

Vermeiden Sie die Berührung der Kohlenstoffoberflächen der Herzklappe mit behandschuhten Fingern und metallischen oder rauen Instrumenten, weil dies zu Schäden an den Herzklappenoberflächen führen kann, die mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen sind und die strukturelle Fehlfunktionen oder das Loslösen von Herzklappensegeln beschleunigen oder als Nidus für die Entstehung von Thrombosen dienen können.

Vermeiden Sie Schäden an der Prothese durch die Anwendung übermäßiger Krafteinwirkung auf die Klappenöffnung oder die Klappensegel.

5. MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Zu den möglichen unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit der Verwendung von Herzklappenprothesen gehören unter anderem (in alphabetischer Reihenfolge):

- Angina
- Endokarditis
- Hämolyse
- Hämolytische Anämie
- Hämorrhagie
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Myokardinfarkt
- Nichtstrukturelle Dysfunktion der Prothese
- Pannus auf der Prothese
- Perivalvuläres Leck
- Protheseninsuffizienz
- Prothesenthrombose
- Schlaganfall
- Strukturelle Dysfunktion der Prothese

- Thromboembolie
- Verkleben von Herzklappensegeln (Impingement)

Diese Komplikationen führen mitunter zu:

- erneuter Operation
- Explantation
- permanenter Behinderung
- Tod

Mechanische Herzklappenprothesen erzeugen bei der ordnungsgemäßen Funktion hörbare Geräusche. Bei einigen Patienten sind diese Geräusche möglicherweise störend.

Erklärung zum Risiko der Wiederverwendung

Gemäß der europäischen Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG, Anhang I, Absatz 13.6h, muss der Hersteller eines Produkts auf die mit der Wiederverwendung eines Einmalprodukts verbundenen Risiken hinweisen. Aus diesem Grund wird folgende Erklärung abgegeben:

Die implantierte On-X Herzklappenprothese ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Das Produkt darf nicht wiederverwendet werden. Über die in Abschnitt 5 aufgeführten Risiken hinaus kann eine Wiederverwendung operative Komplikationen wie Produktschäden, eine Beeinträchtigung der Biokompatibilität des Produkts und eine Kontamination des Produkts verursachen. Eine Wiederverwendung kann zu Infektionen, schweren Verletzungen oder dem Tod des Patienten führen.

6. INDIVIDUELLE ANPASSUNG DER BEHANDLUNG

Antikoagulation – Es sollte eine ausreichende Therapie mit Antikoagulanzen bzw. Antikoagulanzen/Thrombozyteninhibitoren durchgeführt werden. Der Behandlungsplan mit Antikoagulanzen bzw. Antikoagulanzen/Thrombozyteninhibitoren richtet sich jeweils nach den individuellen Anforderungen des Patienten und der klinischen Situation.

Patienten mit einer On-X Klappe in Aortenklappenposition sollten eine langfristige Antikoagulationstherapie mit Warfarin erhalten, die eine International Normalized Ratio (INR) von 2,0 - 3,0 in den ersten 3 Monaten nach Klappenersatzoperation erreicht, woraufhin die INR auf 1,5 - 2,0 reduziert werden sollte. Bei Patienten mit einer On-X Klappe in Mitralklappenposition oder in unterschiedlichen Klappenpositionen sollte nach einer Klappenersatzoperation eine INR von 2,5 - 3,5 kontinuierlich aufrechterhalten werden. Darüber hinaus wird eine tägliche Dosis Aspirin (75 bis 100 mg) bei Patienten mit einer On-X Klappe in einer beliebigen Klappenposition empfohlen, sofern keine Kontraindikation für Aspirin vorliegt.

Studien belegen, dass eine stabile Kontrolle der INR zu besseren klinischen Ergebnissen führt und Patienten regelmäßig überwacht werden sollten. Für eine stabile INR-Kontrolle wird der Einsatz einer Selbstkontrolle empfohlen.

6.1 Spezielle Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der On-X Herzklappenprothese ist für die folgenden spezifischen Patientengruppen nicht belegt, weil sie an diesen Gruppen nicht untersucht wurde:

- Schwangere;
- Stillende;
- Patienten mit chronischer Endokarditis;
- Patienten, bei denen ein Pulmonal- oder Trikuspidalersatz erforderlich ist.

7. PATIENTENBERATUNG

- Alle Patienten mit Herzklappenprothesen, die zahnärztlich behandelt werden oder die sich anderen Bakteriämie verursachenden Verfahren unterziehen, müssen mit prophylaktischen Antibiotika behandelt werden.
- Patienten benötigen eine Therapie mit Antikoagulanzen bzw. Antikoagulanzen/Thrombozyteninhibitoren.
- Die Patienten sollten angehalten werden, den zur Herzklappe gelieferten Patientenausweis auszufüllen und diesen stets bei sich zu haben.

8. LIEFERFORM

8.1 Erhältliche Modelle und Größen

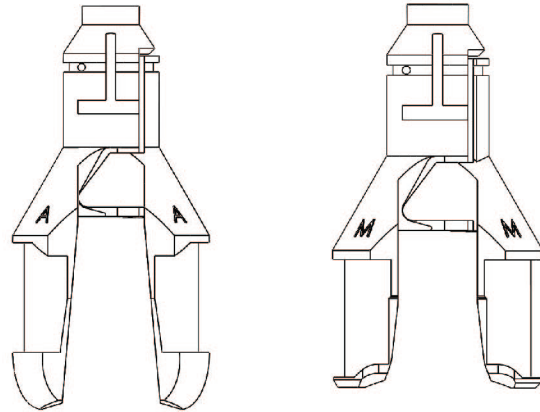
Die On-X Herzklappenprothese ist in drei aortalen und zwei mitralen Nahtringkonfigurationen erhältlich. Alle aortalen Konfigurationen sind in den Größen 19, 21, 23, 25 und 27/29 mm erhältlich. Der mitrale Standardnahring ist in den Größen 23, 25, 27/29 und 31/33 mm, der mitrale Conform-X Nahring dagegen nur in der Größe 25/33 erhältlich.

Aortenklappen in den Größen von 19 bis 25 mm sind für die intra-supraannuläre Position des Nahtrings konzipiert, während die Klappe der Größe 27/29 mm für die intraannuläre Anbringung des Nahtrings bestimmt ist. Alle Mitralklappengrößen sind für die supraannuläre Position des Nahtrings konzipiert.

Die Modellspezifikationen und Maße aller erhältlichen Größen der On-X Herzklappenprothese sind in Tabelle 1 und Abb. 1 gezeigt. Das Symbol SZ mm auf der Verpackung, den Behälteretiketten und der Implantatregistrierungskarte bezieht sich auf den Gewebeanulusdurchmesser der Herzklappe in Millimetern.

Abb. 2: Aorten- und Mitralklappenhalter

Verlängerter Aortenklappenhalter Mitralklappenhalter



8.2 Verpackung

Die On-X Herzklappenprothese wird steril, auf einem Halter montiert und in einem doppelt versiegelten Kunststoffbehälter geliefert. Die Verpackung enthält die folgenden Artikel:

- Außenkarton
- Patientenausweis
- Herzklappenbehälter aus Kunststoff
- Implantatregistrierungskarte
- Herzklappenhalter aus Kunststoff
- Seriennummernschild der Herzklappe
- Gebrauchsanweisung

Instrumente für die Implantation der On-X Herzklappenprothese werden separat und **UNSTERIL** geliefert und müssen, wie in Abschnitt 8.5 beschrieben, vor dem Gebrauch gereinigt und sterilisiert werden.

Tabelle 1: On-X Klappenspezifikationen (Millimeter)

Modell	Größe/Typ	Durchmesser des Gewebeanulus (Befestigung) (A)	Innendurchmesser der Öffnung (D)	Außendurchmesser des Nahtrings (S)	Profilhöhe (geschlossen) (h)	Profilhöhe (offen) (H)	Innere Öffnungsfläche (mm²)
ONXAE-19*	19 Aortenklappe	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aortenklappe	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aortenklappe	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aortenklappe	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortenklappe	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aortenklappe Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aortenklappe Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aortenklappe Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aortenklappe Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aortenklappe Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aortenklappe Anatomisch	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aortenklappe Anatomisch	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aortenklappe Anatomisch	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aortenklappe Anatomisch	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aortenklappe Anatomisch	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitralklappe	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitralklappe	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitralklappe	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitralklappe	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitralklappe Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Nicht überall erhältlich ** Nicht in den USA erhältlich

Die Position der gemessenen Abmessungen ist Abb. 1 zu entnehmen. Die Werte sind Sollwerte innerhalb eines Toleranzbereichs.

8.3 Lagerung

Das Sterilitätsverfallsdatum der On-X Herzklappenprothese ist auf dem Etikett auf der Außenverpackung angegeben. Um Prothesen mit älteren Verfallsdaten bevorzugt einzupflanzen und den Ablauf von Verfallsdaten zu verhindern, ist eine entsprechende Inventarplanung anzuwenden. Um eine Beschädigung der Herzklappe zu vermeiden, sollte sie bis zum Gebrauch in der Außenverpackung aufbewahrt werden. Die Herzklappe sollte sauber, kühl und trocken gelagert werden.

8.4 Zubehör

Die On-X Herzklappenprothese ist ausschließlich zum Gebrauch mit On-XLTI On-X Instrumenten bestimmt. Diese Instrumente werden separat in einem Komplettsatz geliefert, der Größenmesser, Drehinstrumente, einen Haltegriff und eine Klappensegelsonde beinhaltet. Die Instrumente sind zur mehrfachen Verwendung vorgesehen.

VORSICHT: Die Größenmesser und Haltegriffe weisen biegsame Metallstellen auf. Die wiederholte Verbiegung dieser Metallstellen führt unter Umständen zu Materialermüdung und Bruchstellen. Um einen Bruch des Instruments während des Gebrauchs zu vermeiden, ist der Schaft vor und nach jedem Biegen auf Risse in der Oberfläche zu überprüfen. Werden Oberflächenrisse festgestellt, die auf Metallermüdung hindeuten, ist der Größenmesser bzw. Haltegriff zu entsorgen und zu ersetzen. Bitte wenden Sie sich an den Kundendienst von On-XLTI, um Ersatzgeräte zu bestellen.

VORSICHT: Die Klappensegelsonden und Drehinstrumente sind flexibel, sie eignen sich jedoch nicht zum Verbiegen in eine permanent veränderte Form.

Größenmesser

Der Größenmesser dient zur Messung des Geweberingdurchmessers, nachdem der Anulus für die Implantation vorbereitet wurde. Der Größenmesser hat an jedem Ende einen biegbaren Schaft. Die Größenmesser für Klappen der Größen 19 bis 25 mm sind zylindrisch, während die Größenmesser für Klappen der Größen 27/29 und 31/33 mm (Abb. 3a und 3b) konisch geformt sind. Tabelle 2 hilft bei der Wahl des Größenmessers.

Replikatgrößenmesser

Aortenreplikatgrößenmesser werden für alle Aortenklappengrößen zur Verfügung gestellt (Abb. 3a). Sie stellen das On-X Standardaortenklappenprofil dar. Sie werden zur Größenmessung von Konfigurationen mit Standard-, Conform-X und anatomischen Nahtringen eingesetzt, um die richtige Passform der Aortenklappe zu gewährleisten, damit die Koronararterien nicht blockiert werden. Aortenreplikatgrößenmesser der Größen 19 bis 25 sind für die Modellierung der intra-supraanulären Position bestimmt. Der Aortenreplikatgrößenmesser der Größe 27/29 ist für die Modellierung der intraanulären Position bestimmt.

Abb. 3a: Größenmesser und Replikatgrößenmesser

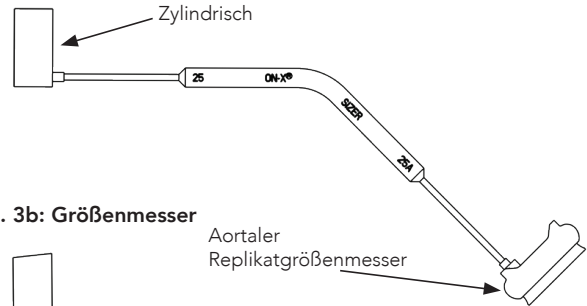


Abb. 3b: Größenmesser

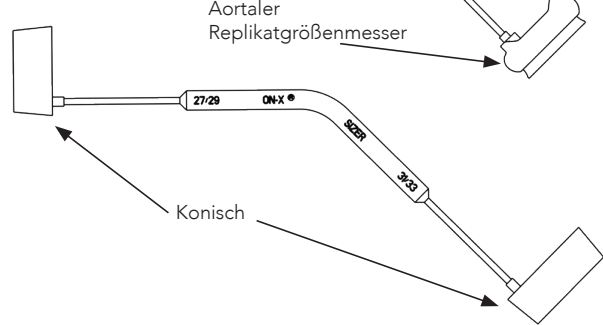


Tabelle 2: Größenmesserauswahl

Größe	Klappentyp	Größenmesserauswahl		Position des Nahtrings
		Größenmessertyp	Replikatgrößenmesser verwenden	
19	Aortenklappe	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
21	Aortenklappe	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
23	Aortenklappe	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
25	Aortenklappe	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
27/29	Aortenklappe	Konisch	Ja	Intraanulär
19*	Aortenklappe Conform-X	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
21*	Aortenklappe Conform-X	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
23*	Aortenklappe Conform-X	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
25*	Aortenklappe Conform-X	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
27/29*	Aortenklappe Conform-X	Konisch	Ja	Intraanulär
19*	Aortenklappe Anatomischer Nahtring	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
21*	Aortenklappe Anatomischer Nahtring	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
23*	Aortenklappe Anatomischer Nahtring	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
25*	Aortenklappe Anatomischer Nahtring	Zylindrisch	Ja	Intra-supraanulär
27/29*	Aortenklappe Anatomischer Nahtring	Konisch	Ja	Intraanulär
23*	Mitralklappe	Zylindrisch	Nein	Supraanulär
25	Mitralklappe	Zylindrisch	Nein	Supraanulär
27/29	Mitralklappe	Konisch	Nein	Supraanulär
31/33	Mitralklappe	Konisch	Nein	Supraanulär
25/33	Mitralklappe Conform-X	Zylindrisch oder konisch	Nein	Supraanulär

* Nicht überall erhältlich

Haltegriff

Der Haltegriff (Abb. 4) erleichtert das Festhalten der Klappe oder des Drehinstruments während der Operation. Er besteht aus einem Griff, einem biegbaren Schaft und einer Spitze.

Drehinstrument

Das Klappendrehinstrument (Abb. 5) dient zur Neuausrichtung einer Klappe in situ und zur Überprüfung der Segelbewegung. Es besteht aus einem Kunststoffkopf, in dessen Mitte sich eine Testsonde für die Klappensegelbewegung befindet, und aus einem befestigten Griff.

Das Drehinstrument kann mit oder ohne befestigtem Griff verwendet werden. Um den Haltegriff am Drehinstrument zu befestigen, die Haltegriffspitze direkt in den Schlitz am Ende des Drehinstrumentengriffs drücken. Das Drehinstrument „rastet“ nach Ausübung von leichtem Druck ein.

Klappensegelsonde

Die Klappensegelsonde (Abb. 6) besteht aus einem flexiblen Stab mit sich verjüngenden Enden. Die Klappensegelsonde dient dazu, die Klappensegel vorsichtig zu bewegen, um sicherzustellen, dass sie sich ungehindert öffnen und schließen.



Abb. 4: Haltegriff

Abb. 5: Drehinstrument

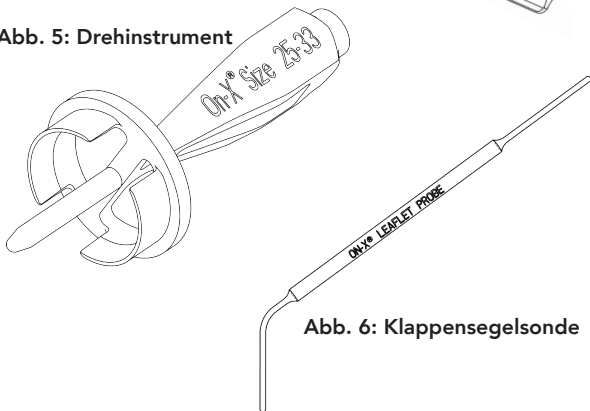


Abb. 6: Klappensegelsonde

8.5 Reinigung und Sterilisation des Zubehörs

Instrumente für die Implantation der On-X Herzklappenprothese werden separat und UNSTERIL geliefert und müssen vor dem Gebrauch gereinigt und sterilisiert werden. Hierzu sind standardmäßige Verfahren zur Reinigung von Instrumenten in Krankenhäusern anzuwenden. Hinweis: Die Metallinstrumente bestehen aus Titan. Die Kunststoffinstrumente bestehen aus Polyphenylsulfon. Die Materialien, aus denen diese Instrumente hergestellt sind, sind sowohl für die Standard- als auch die Flash-Sterilisation mit Dampf geeignet.

WARNUNG: Diese Instrumente werden NICHT steril geliefert. Vor jedem Gebrauch müssen sie ordnungsgemäß gereinigt und sterilisiert werden.

WARNUNG: Sterilisieren Sie diese Instrumente AUSSCHLIESSLICH mit einer Dampfsterilisation. Andere Sterilisationsmethoden führen bei einigen Instrumenten möglicherweise zu Schäden.

WARNUNG: Das Drehinstrument muss nach dem Gebrauch und vor dem Reinigen vom Haltegriff entfernt werden. Um das Drehinstrument vom Haltegriff zu entfernen, muss mehr Kraft als beim Einsetzen aufgewandt werden.

9. GEBRAUCHSANLEITUNG

WARNUNG: Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn:

- die Prothese heruntergefallen oder beschädigt ist bzw. auf irgendeine Weise falsch gehandhabt wurde;
- das Verfallsdatum überschritten ist;
- der Originalitätsverschluss beschädigt ist;
- das Seriennummernschild nicht mit der Seriennummer auf dem Behälteretikett übereinstimmt.

9.1 Ärztliche Schulung

Für die Implantation der On-X Herzklappenprothese ist keine besondere Schulung erforderlich. Die Verfahren zur Implantation dieser Prothese ähneln denen, die auch bei anderen mechanischen Herzklappenprothesen eingesetzt werden.

9.2 Sterilisation und erneute Sterilisation

Die On-X Herzklappenprothese wird steril geliefert. Wenn das Sterilitätsverfallsdatum abgelaufen ist oder der Herzklappenbehälter beim Herausnehmen aus der Außenverpackung beschädigt bzw. die Sterilitätsbarriere durchbrochen wurde, darf die Herzklappe nicht verwendet werden. Bitte wenden Sie sich an den On-XLTI-Kundendienst und vereinbaren Sie die Rücksendung der Herzklappe und die Lieferung eines Ersatzes.

WARNUNG: Wenn die Herzklappe bei der Operation aus dem Behälter genommen und dann nicht verwendet wird, darf sie nicht neu verpackt oder neu sterilisiert werden. In diesem Fall muss die Herzklappe an On-XLTI zurückgeschickt werden. Wenden Sie sich vor der Rücksendung an den Kundendienst, der Sie weiter informieren wird.

WARNUNG: Die On-X Herzklappe darf nicht reesterilisiert werden.

9.3 Handhabung und Vorbereitung

VORSICHT: Zur Handhabung der Prothese dürfen nur On-XLTI On-X Instrumente für Herzklappenprothesen verwendet werden. Zur Auswahl der Klappengröße sollten nur On-XLTI On-X Größenmesser für Herzklappenprothesen verwendet werden. Die Nutzung anderer Größenmesser kann zur Auswahl der falschen Klappengröße führen.

VORSICHT: Vermeiden Sie die Berührung der Kohlenstoffoberflächen der Herzklappe mit behandschuhten Fingern und metallischen oder rauen Instrumenten, weil dies zu Schäden an den Herzklappenoberflächen führen kann, die mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen sind und die strukturelle Fehlfunktionen oder das Loslösen von Herzklappensegeln beschleunigen oder als Nidus für die Entstehung von Thrombosen dienen können.

VORSICHT: Vermeiden Sie Schäden an der Prothese durch die Anwendung übermäßiger Krafteinwirkung auf die Klappenöffnung oder die Klappensegel.

Unsterile OP-Schwester

1. Prüfen Sie das Verfallsdatum auf der Außenverpackung.

WARNUNG: Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn das Verfallsdatum abgelaufen ist. Wenn eine Herzklappe nicht verwendet wird, der Kunststoffbehälter nicht beschädigt ist und das Sterilitätsdatum abgelaufen ist, sollte die Herzklappe an On-XLTI zurückgeschickt werden.

2. Nehmen Sie den Herzklappenbehälter und die Packungsbeilagen aus der Außenverpackung. Prüfen Sie den Behälter auf Schäden.

WARNUNG: Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn die Prothese heruntergefallen oder beschädigt ist oder auf irgendeine Weise falsch gehandhabt wurde. Wenn Schäden festgestellt werden, verwenden Sie eine andere Herzklappe und vereinbaren Sie mit dem On-XLTI-Kundendienst die Rücksendung des Produkts.

3. Füllen Sie die Implantatregistrierungskarte so vollständig aus, wie dies nach örtlicher Gesetzgebung zulässig ist, und schicken Sie sie sobald wie möglich an On-XLTI. Dadurch kann der Patient in unsere Datenbank eingegeben werden, was im Falle von zukünftigen Mitteilungen über die Herzklappe später vielleicht von Bedeutung sein kann. Händigen Sie dem Patienten den Patientenausweis aus oder legen Sie ihn zur Patientenakte.

4. Öffnen Sie den Außenbehälter.

Verpackung mit abschraubbarem Außendeckel: Drehen Sie den Deckel gegen den Uhrzeigersinn, bis er anschlägt, und nehmen Sie danach den Deckel vom Behälter ab (Abb. 7a).

Verpackung mit Tyvek® Abziehdeckel: Ziehen Sie die Lasche des Deckels zur Mitte des Behälters hin ab (Abb. 8a). Ziehen Sie die Lasche weiter ab, bis sie vollständig entfernt ist.

5. Die sterile OP-Schwester kann den sterilen Innenbehälter aus dem Außenbehälter nehmen, indem sie vorsichtig die Zuglasche anhebt, die oben am Innenbehälter angebracht ist (Abb. 7b oder Abb. 8b). Der Innenbehälter wird dann auf die Instrumentenschale gelegt. Der Innenbehälter kann alternativ hierzu auch im sterilen Feld abgelegt werden, indem der Außenbehälter über dem sterilen Feld vorsichtig umgedreht wird (Abb. 7c oder Abb. 8c), damit der Innenbehälter herausgleitet und im sterilen Feld zu liegen kommt.

Sterile OP-Schwester/Operateur:

1. Überprüfen Sie den Originalitätsverschluss des Innenbehälters.

WARNUNG: Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn der Originalitätsverschluss durchbrochen ist. Wenn der Originalitätsverschluss durchbrochen ist, verwenden Sie eine andere Herzklappe und vereinbaren Sie mit dem On-XLTI-Kundendienst die Rücksendung des Produkts.

Ausführung mit abschraubbarem Deckel

Abb. 7a. Abschraubbarer Außendeckel



Abb. 7b. An der Zuglasche abziehen...

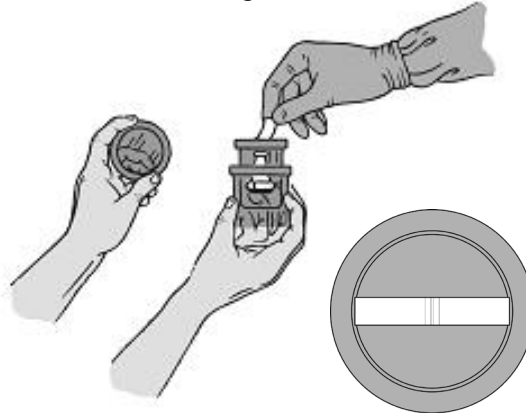


Abb. 7c. ...oder auf steriles Feld umkippen

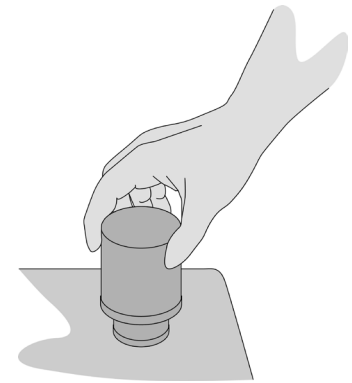
**Ausführung mit Abziehdeckel**

Abb. 8a. Abziehbarer Außendeckel



Abb. 8b. An der Zuglasche abziehen...

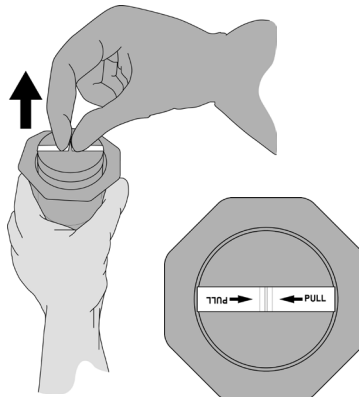
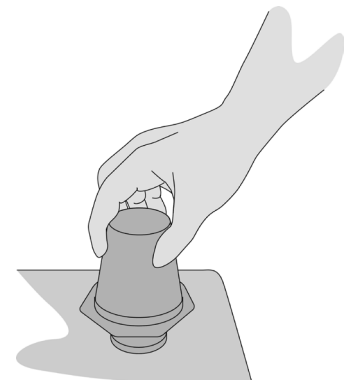


Abb. 8c. ...oder auf steriles Feld umkippen



- Öffnen Sie den Innenbehälter, indem Sie den Deckel vorsichtig drehen, um den Originalitätsverschluss zu brechen (Abb. 9) und den Deckel dann vom Behälter abheben.
- Drücken Sie die Spitze des Haltegriffs in den Schlitz am Herzklappenhalter, bis sie fest einrastet (Abb. 10). Heben Sie die Herzklappe vorsichtig aus dem Behälter und schieben Sie die Platte vom Halter.

Fassen Sie den Nahtring vorsichtig und ohne viel Druck mit einer behandschuhten Hand. Drehen Sie den Haltegriff vorsichtig in die eine oder andere Richtung. Die Herzklappe sollte sich im Nahtring ohne Widerstand drehen lassen. Halten Sie die Drehung an, wenn die Orientierungskennzeichnung mit der Drehachse ausgerichtet ist.

WARNUNG: Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn sich die Herzklappe nicht leicht drehen lässt. Verwenden Sie eine andere Herzklappe und vereinbaren Sie mit dem On-XLTI-Kundendienst die Rücksendung des Produkts.

- Vergleichen Sie das Seriennummernschild mit dem Etikett auf dem Außenbehälter.

WARNUNG: Die On-X Herzklappenprothese darf NICHT verwendet werden, wenn das Seriennummernschild nicht mit dem Behälretikett übereinstimmt. Verwenden Sie eine andere Herzklappe und vereinbaren Sie mit dem On-XLTI-Kundendienst die Rücksendung des Produkts.

Abb. 9. Öffnen des Innenbehälters



Abb. 10. Einführen des Haltegriffs



- Entfernen Sie das Seriennummernschild, indem Sie die Naht durchtrennen, mit der es an der Herzklappe befestigt ist. Falls gewünscht kann das Schild benutzt werden, um mit einem Standardkulturverfahren direkt nach der Entfernung die Sterilität zu überprüfen.
- Die Herzklappe kann nun implantiert werden. Um die Positionierung bei der Implantation zu erleichtern, kann der Haltegriffstiel gebogen werden, indem Sie die Enden von Griff und Stiel fassen und Druck ausüben. Vermeiden Sie es, die Herzklappe zu fassen.

WARNUNG: Verwenden Sie die Herzklappe NICHT als Hebel beim Biegen des Haltegriffs. Die Herzklappe könnte dadurch beschädigt werden und mechanisch versagen.

9.4 Implantation

WARNUNG: Alle Zubehörinstrumente müssen vor dem Gebrauch gemäß der Instrumentenanleitung gereinigt und sterilisiert werden.

Größenbestimmung

Verwenden Sie zur Größenbestimmung des Anulus ausschließlich On-X Größenmesser für Herzklappenprothesen. Die Größenmesser haben zylindrische, konische und Aortenreplikatenden. Tabelle 2 hilft bei der Wahl des Größenmessers.

Zylindrische Größenmesser entsprechen den Klappengrößen 19 mm bis 25 mm. Konische Größenmesser entsprechen den Klappengrößen 27/29 mm und 31/33 mm. Diese Größenmessertypen können sowohl für Aorten- als auch für Mitralklappen verwendet werden.

Die korrekte Herzklappengröße ist die, bei der der Größenmesser korrekt, aber nicht zu fest in den Anulus passt. Wenn die richtige Passform ermittelt ist, erkennen Sie die entsprechende Herzklappengröße an der Identifizierung des Größenmessers. On-X Conform-X Mitralkappenprothesen können verwendet werden, wenn die richtige Passform bei oder zwischen den Größen 25 mm und 33 mm liegt.

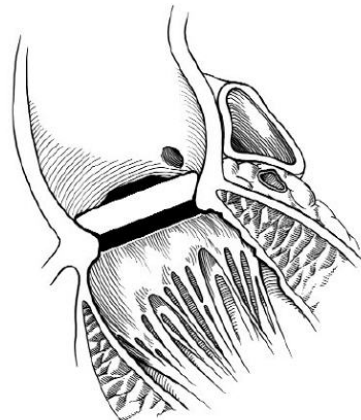
Aortenreplikatgrößenmesser werden für alle Aortenklappengrößen zur Verfügung gestellt. Bei Aortenklappen der Größe 19 mm bis 25 mm werden Aortenreplikatgrößenmesser verwendet, um zu gewährleisten, dass die Aortenklappe richtig im Anulus platziert werden kann und die Koronararterien nicht blockiert werden. Aortenklappen der Größen 19 mm bis 25 mm mit Standard-, Conform-X und anatomischem Nahtring sind so konzipiert, dass der frei liegende Rand des Implantats am Anulus anliegt und der Nahtring intra-supraanulär positioniert ist (Abb. 11).

WARNUNG: Bei der Größenbestimmung von Aortenklappen der Größe 19 mm bis 25 mm darf der Nahtring NICHT in den Anulus passen.

Aortenklappen der Größe 27/29 mm mit Standard-, Conform-X und anatomischem Nahtring sind für die Platzierung in einer intraanulären Position konzipiert und benutzen deshalb einen Replikatgrößenmesser, der diese Platzierung imitiert.

Alle Mitralklappen, einschließlich der On-X Conform-X Mitralkappenprothese, sind für die supraanuläre Position bestimmt (Abb. 12).

Abb. 11. Aortenreplikatgrößenmesser zur Überprüfung der Aortenklappe



VORSICHT: Vermeiden Sie eine Überdimensionierung der Herzklappe, da dadurch die Klappenfunktion beeinträchtigt werden könnte.

9.5 Nahttechniken

Die Nahttechnik hängt von den persönlichen Vorlieben des Operateurs und dem Zustand des Patienten ab. Die Aortenklappe ist so konzipiert, dass der Gewebeanulus am erweiterten Teil der Öffnung anliegt. Operateure sind sich im Allgemeinen einig, dass die nicht evertierende unterbrochene Matratzennaht mit oder ohne Pledgets die beste Anpassung des Klappenanulus an die Außenfläche des erweiterten Randes ermöglicht.

Die Mitralklappen werden in der Regel mit einer evertierenden Matratzennaht mit oder ohne Pledgets implantiert, obwohl auch bereits nicht evertierende fortlaufende Nahttechniken erfolgreich eingesetzt wurden.

VORSICHT: Achten Sie beim Einsatz der Klappe darauf, dass die Bewegung der Herzklappensegel nicht durch Nahtmaterial oder anatomische Strukturen behindert wird. Dank der Drehfähigkeit der Herzklappe können Restpathologien, die die Segelbewegung behindern könnten, leichter vermieden werden.

Abb. 12. Supraanuläre Positionierung der Klappe

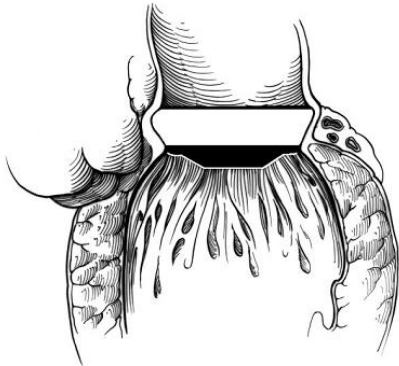
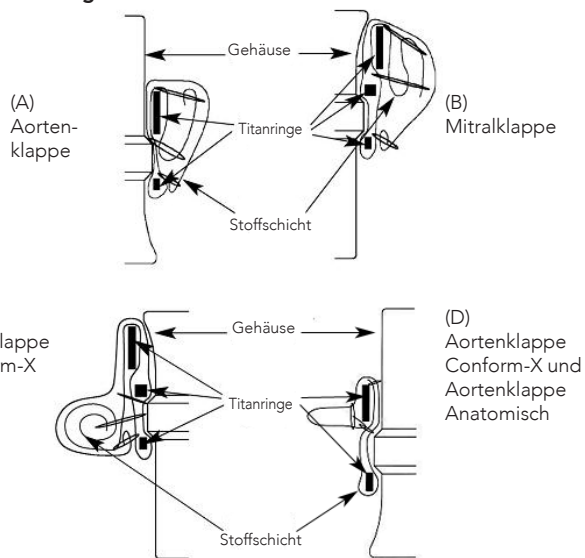


Abb. 13. Nahtring-Querschnitte



Die Naht sollte durch die Mitte des Nahtrings verlaufen. Dadurch bleibt der Nahtring flexibel und kann sich an den Anulus anpassen. Darüber hinaus wird dadurch ein Kontakt der Nadel mit den Titanringen im Nahtring vermieden (Abb. 13). Die Orientierungskennzeichnungen am Nahtring können als Hilfe bei der Nahtplatzierung benutzt werden.

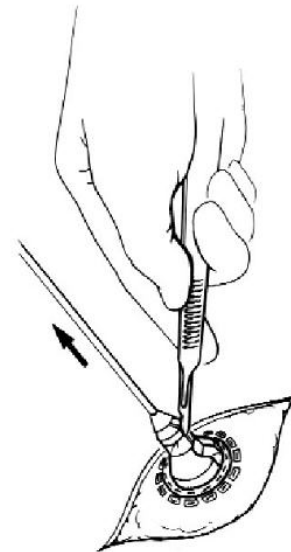
VORSICHT: Beim anatomischen Nahtring müssen die Nähte an den drei Klappenkommissuren den drei Orientierungskennzeichnungen am Nahtring entsprechen.

Wenn alle Stiche gesetzt sind, wird die Herzklappe in den Anulus geschoben und die Stiche werden verknotet. Bei Aortenklappen ist es ratsam, die ersten 3 Knoten in gleichem Abstand voneinander und auf halber Strecke zwischen den Kommissuren zu verknoten, um die Herzklappe im Anulus zu stabilisieren. Der Halter wird von der Herzklappe genommen, indem die Haltenaht wie in Abb. 14 gezeigt vorsichtig durchtrennt und der Herzklappenhalter dann vorsichtig mit dem Haltegriff aus der Herzklappe gehoben wird.

WARNUNG: Versuchen Sie NICHT, den Herzklappenhalter nach dem Entfernen wieder in die Herzklappe zu setzen. Aorten- und Mitralklappen verwenden unidirektionale Klappenhalter, spezifisch für jeden Klappentyp. (Abbildung 2.)

VORSICHT: Die Nahtenden müssen kurz geschnitten werden, um eine mögliche Behinderung der Segelbewegung zu vermeiden.

Abb. 14. Entfernen des Klappenhalters



9.6 Prüfung der Klappensegelbewegung und Herzklappendrehung

Prüfung der Klappensegelbewegung

Wenn die Herzklappe eingesetzt ist, muss geprüft werden, ob sich die Klappensegel frei bewegen können. Verwenden Sie hierzu die Drehinstrumentsonde oder die Klappensegelsonde, um die Segel vorsichtig zu bewegen und zu gewährleisten, dass sie sich ungehindert öffnen und schließen können.

WARNUNG: Testen Sie die Segelbewegung nur mit der On-XLTI On-X Klappensegelsonde oder der Klappensegelsonde am Ende des Drehinstruments.

Drehung

Wenn sich die Klappensegel nicht ungehindert bewegen können, drehen Sie die Herzklappe sanft in die eine oder andere Richtung, bis die Klappensegel nicht mehr behindert sind.

VORSICHT: Im Falle eines beachtlichen Drehwiderstands ist von einer Drehung abzusehen. Der Drehwiderstand in situ sollte ungefähr so stark sein wie der, der beim Drehtest vor der Implantation festzustellen war. Wenn merklich mehr Kraft erforderlich ist, um die Klappe zu drehen, stellen Sie den Drehversuch ein. Wenn eine Drehung erforderlich ist und nicht durchgeführt werden kann, nehmen Sie die Herzklappe wieder heraus.

Das Drehinstrument kann mit oder ohne befestigtem Griff verwendet werden. Befestigen Sie den Haltegriff gegebenenfalls am Drehinstrument, indem Sie die Spitze des Instrumentengriffs in den Schlitz am Ende des Drehinstrumentengriffs stecken, bis sie fest einrastet.

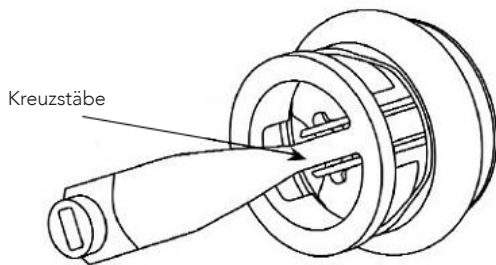
WARNUNG: Zum Drehen der Klappe in situ nur das On-XLTI On-X Drehinstrument verwenden. Verwenden Sie ausschließlich das Drehinstrument der entsprechenden Größe. Die Verwendung eines Drehinstruments der falschen Größe kann zu Schäden an der Herzklappe führen.

Wenn die Klappensegelsonde des Drehinstruments zwischen den Klappensegeln liegt und der Querstab mit der Drehachse des Segels ausgerichtet ist, schieben Sie vorsichtig das Klappendrehinstrument in die Klappe, bis es ohne viel Kraftaufwand einrastet (Abb. 15).

VORSICHT: Beim Einführen des Drehinstruments sollten Sie keinen Widerstand spüren. Wenn Sie Widerstand fühlen, halten Sie an, nehmen Sie das Instrument heraus und richten Sie das Drehinstrument neu aus, bevor Sie es erneut versuchen.

Prüfen Sie die Bewegung der Klappensegel nach der Drehung erneut. Wenn sich die Klappensegel in keiner Position frei bewegen können, entfernen Sie die Herzklappe.

Abb. 15. Einführen des Klappendrehinstruments



9.7 Klappenausrichtung

Aortenklappe:

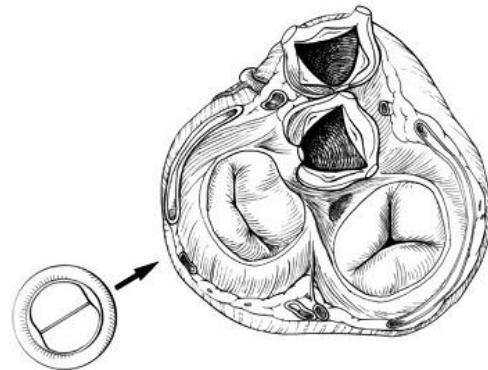
Klinische Studien zeigen, dass es für die On-X Aortenklappenprothese mit Standard-, Conform-X oder anatomischem Nahtring keine bevorzugte Ausrichtung gibt.

VORSICHT: Unterziehen Sie die Herzklappe nach der Implantation einer Sichtprüfung, um zu gewährleisten, dass die Koronarostien nicht behindert werden können.

Mitralklappe:

Die Fachliteratur deutet darauf hin, dass die Drehachse der Herzklappe antianatomisch angeordnet werden sollte. Siehe Abb. 16.

Abb. 16. Drehachse der Mitralklappe antianatomisch angeordnet



Mitralklappe Standard und Conform-X

10. POSTOPERATIVE INFORMATIONEN

10.1 Kompatibilität mit Magnetresonanztomographie (MRT)

*Anmerkung: Die folgenden MRT-Erkenntnisse gelten für alle On-X Herzklappenprothesengrößen und Nahtmanschettenkonfigurationen.



Bedingt MR-sicher:

Die On-X Mitralkappenprothese Conform-X, Größe 25-33*, wurde als bedingt MR-sicher eingestuft gemäß der Terminologie der American Society for Testing and Materials (ASTM) International in der Norm 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, USA.

Nicht klinische Tests zeigten, dass die On-X Mitralkappenprothese Conform-X, Größe 25-33, bedingt MR-sicher ist. Patienten mit diesem Produkt können sofort nach der Platzierung unter den folgenden Bedingungen sicher MR-tomografisch untersucht werden:

Statisches Magnetfeld:

- Statisches Magnetfeld von max. 3 Tesla
- Maximales räumliches Gradientenmagnetfeld von höchstens 720 Gauss/cm

MRT-bedingte Erwärmung:

In nicht klinischen Prüfungen erzeugte die On-X Mitralklappenprothese Conform-X, Größe 25-33, die folgende Temperaturerhöhung während einer MRT mit 15-minütigem Scanvorgang (d. h. pro Pulssequenz) im 3-Tesla-MRT-System (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Höchste Temperaturänderung +1,6 °C

Die MRT-bedingten Erwärmungsversuche für die On-X Mitralklappenprothese Conform-X, Größe 25-33, bei 3 Tesla mit einer HF-Sende-/Empfangskörperspule bei einer vom MRT-System angegebenen gemittelten Ganzkörper-SAR von 2,9 W/kg (d. h. verbunden mit einem kalorimetrisch gemessenen, gemittelten Ganzkörper-Wert von 2,7 W/kg) zeigten daher auf, dass die größte Erwärmung, die in Verbindung mit diesen spezifischen Bedingungen auftrat, höchstens +1,6 °C betrug.

Informationen zu Artefakten:

Die MRT-Bildqualität kann beeinträchtigt sein, wenn der interessierende Bereich in genau der gleichen Region oder relativ dicht an der Position der On-X Mitralklappenprothese Conform-X, Größe 25-33, liegt. Daher ist möglicherweise eine Optimierung der MRT-Bildgebungsparameter zum Ausgleich der Präsenz dieses Produkts erforderlich.

Pulssequenz	Größe der Signalauslöschung (mm ²)	Ausrichtung der Ebene
T1-SE	1.090	Parallel
T1-SE	686	Senkrecht
GRE	1.478	Parallel
GRE	1.014	Senkrecht

10.2 Warenrücksendung

Für die Warenrücksendung ist die vorherige Genehmigung von On-XLTI erforderlich. Bei Fragen zur Herzklappe oder für eine Warenrücksendegenehmigung wenden Sie sich bitte an den Kundendienst.

Lizenziert unter den US-Patenten 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; Seriennr. 09/010,449 zulässig; Seriennr. 09/224,816 zulässig. Andere Genehmigungen und Patente angemeldet.

11. PATIENTENINFORMATIONEN**11.1 Patientenregistrierung**

Jede Herzklappe wird mit einem Patientenausweis und einer Implantatregistrierungskarte geliefert. On-XLTI bittet Sie, die Implantatregistrierungskarte umgehend auszufüllen und die Rücksendungskopie an den On-XLTI-Kundendienst zu schicken. Wenn mehrere Herzklappenimplantate verwendet werden, füllen Sie bitte für jede Herzklappe eine Karte aus. On-XLTI verwendet diese Daten für Mitteilungen und um dem Krankenhaus beim Wiederauffüllen seiner Lagerbestände behilflich zu sein. Alle Patienteninformationen werden streng vertraulich behandelt und die Preisgabe von Informationen, die zur Identifizierung von Patienten verwendet werden können, kann abgelehnt werden, sofern dies gesetzlich zulässig ist.

11.2 Patientenausweis

Die Prothese wird mit einem Patientenausweis geliefert. Der Patient sollte angehalten werden, diesen Ausweis auszufüllen und stets bei sich zu tragen.

11.3 Patienteninformationsheft

On-XLTI bietet ein Patienteninformationsheft an, das der Arzt dem Patienten vor der Entlassung aushändigen kann. Kopien dieses Informationsheftes können bei Ihrem On-XLTI-Vertreter bestellt werden.

12. GARANTIEAUSSCHLUSS

Aufgrund der oben genannten Komplikationen im Zusammenhang mit der Verwendung einer Herzklappenprothese und des ebenfalls oben erwähnten Beschädigungsrisikos vor, während oder nach der Implantation gewährleistet On-XLTI lediglich, dass das Produkt den Standardspezifikationen von On-XLTI entspricht. On-XLTI gewährt keine weiteren Garantien in Bezug auf die Funktion des in Gebrauch befindlichen Produkts und übernimmt keinerlei Risiko bzgl. der Ergebnisse, die sich infolge des Gebrauchs des Produkts ergeben. Der Käufer trägt das gesamte mit dem Einsatz des Produkts verbundene Risiko. On-XLTI lehnt alle anderen Gewährleistungen ausdrücklicher oder stillschweigender Art im Zusammenhang mit dem Produkt ab, so u. a. auch die der Marktfähigkeit und der Eignung für einen bestimmten Zweck. On-XLTI haftet nicht für direkte, besondere, zufällige oder Folgeverluste, -schäden oder -kosten, die durch den Gebrauch des Produkts entstehen. Niemand ist befugt, diese Konditionen zu ändern oder On-XLTI durch weitere Verpflichtungen oder Garantien in Verbindung mit dem Gebrauch des Produkts zu binden.

ANHANG A

Klinische Informationen gemäß FDA-Anforderungen (USA)

1. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

In der europäischen Studie vor dem Inverkehrbringen wurden in 11 Einrichtungen insgesamt 184 On-X Herzklappenprothesen in 184 Patienten implantiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 2,2 Jahre (im Bereich von 0 bis 4,0 Jahren) bei insgesamt 411,8 Patientenjahren. In der Mitralkappenposition wurden in 16 Einrichtungen 229 Klappen in 229 Patienten implantiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei Mitralklappen betrug 1,8 Jahre (im Bereich von 0 bis 4,5 Jahren) bei insgesamt 417,9 Patientenjahren.

Bei den Aortenklappen-Patienten kam es während der Studie zu insgesamt 7 Todesfällen, von denen 2 mit der Klappe in Zusammenhang gebracht wurden. Die Ursachen für die Aortenklappen-bezogenen Todesfälle waren frühe Thromboembolie (1 Patient) und plötzlicher, unerklärlicher Tod (1 Patient). Bei den Mitralklappen-Patienten kam es während der Studie zu insgesamt 18 Todesfällen, von denen 3 mit der Klappe in Zusammenhang gebracht wurden. Die Ursachen für die Mitralklappen-bezogenen Todesfälle waren frühe, unkontrollierte Blutungen (1 Patient) und plötzlicher, unerklärlicher Tod (2 Patienten).

1.1 Beobachtete unerwünschte Ereignisse

Bei der klinischen Studie wurde über unerwünschte Ereignisse berichtet, wie in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

2. KLINISCHE STUDIEN

2.1 Studien vor dem Inverkehrbringen

Mit den klinischen Studien vor dem Inverkehrbringen zu On-X Herzklappenprothesen sollten die Sicherheit und Wirksamkeit der Klappe beim Aorten- und Mitralklappenersatz untersucht werden. An einer internationalen, multizentrischen, prospektiven, nicht randomisierten, von 1996 bis 2000 an 11 Einrichtungen durchgeführten Studie mit retrospektiven Kontrollen beteiligten sich Patienten, die einen isolierten Aortenklappenersatz benötigten. An einer internationalen, multizentrischen, prospektiven, nicht randomisierten, von 1996 bis 2001 an 16 Einrichtungen durchgeführten Studie mit retrospektiven Kontrollen beteiligten sich Patienten, die einen isolierten Mitralklappenersatz benötigten.

Die Kohortenstudie zum Aortenklappenersatz umfasste 184 Patienten (121 Männer, 63 Frauen) im Alter zwischen 20 und 80 Jahren (Durchschnittsalter: 60,2 Jahre). Die kumulierte Nachbeobachtungszeit lag bei 411,8 Patientenjahren, die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 2,2 Jahren (SD = 0,8 Jahre, Bereich = 0 bis 4,0 Jahre). Die Kohortenstudie zum Mitralklappenersatz umfasste 229 Patienten (86 Männer, 143 Frauen) im Alter zwischen 21 und 78 Jahren (Durchschnittsalter: 59,2 Jahre). Die kumulierte Nachbeobachtungszeit lag bei 417,9 Patientenjahren, die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 1,8 Jahren (SD = 1,3 Jahre, Bereich = 0 bis 4,5 Jahre). Die Tabellen 5 und 6 enthalten Patientendaten vor und zum Zeitpunkt der Operation. Schaubild 1 zeigt die Anzahl der Patienten mit implantierter Klappe im Vergleich zur Nachbeobachtungszeit. Tabelle 7 enthält Implantatinformationen nach Klappengröße, einschließlich der Anzahl der Patienten, die ein Implantat erhalten haben und die Anzahl der Patientenjahre.

In den Studien erfasste Sicherheitsendpunkte waren Komplikationen; Blutuntersuchungen wurden herangezogen, um das Vorliegen oder Fehlen bestimmter Komplikationen zu bestätigen. Die Sicherheitsergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt. Wirksamkeitsergebnisse waren die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) und echokardiographische Beurteilungen. Die NYHA- und Blutdaten wurden prä-, intra- und postoperativ nach 3 bis 6 Monaten, nach einem Jahr und danach jährlich erhoben. Die hämodynamischen Daten wurden bei der Entlassung und nach einem Jahr erhoben. Die Tabellen 8 und 9 enthalten diese Wirksamkeitsergebnisse.

2.2 Studie nach dem Inverkehrbringen zur Antikoagulation mit niedrigerem Zielwert

Ziel der prospektiven randomisierten klinischen Antikoagulationsstudie von On-X (PROACT) war es zu bewerten, ob es sicher und wirksam ist, Patienten, bei denen die On-X Herzklappenprothese implantiert wurde, mit einer weniger aggressiven Antikoagulationstherapie zu behandeln als derzeit von den Richtlinien des American College of Radiology / der American Heart Association (ACC/AHA) oder des American College of Chest Physicians (ACCP) für Patienten, die eine mechanische Doppelflügel-Herzklappenprothese erhalten, empfohlen. Zum Vergleich der üblichen Antikoagulationstherapie mit dem Zielwert der International Normalized Ratio (INR) von 1,5 bis 2,0 bei Hochrisikopatienten, die einen Aortenklappenersatz benötigen, wurde die erste Kohorte, bei der die Aufnahme und Analyse abgeschlossen war, herangezogen.

Studiendesign und Patientenauswahl

Beim Hochrisikoarm mit Aortenklappenersatz der PROACT-Studie wurden in einer prospektiven, randomisierten, unverblindeten, kontrollierten Studie die Ergebnisse nach Aortenklappenersatz mit der On-X Klappe verglichen. Die multizentrische Studie wurde an 36 Einrichtungen in Nordamerika durchgeführt, davon 35 Einrichtungen in den USA und 1 Einrichtung in Kanada. Insgesamt wurden 425 Patienten in diese Kohorte für Aortenklappenersatz bei Patienten mit hohem Risiko für Klappenthrombosen und Thromboembolien aufgenommen. Die Rekrutierung begann im Juni 2006 und wurde für die Hochrisikogruppe mit Aortenklappenersatz im Oktober 2009 abgeschlossen. Für diesen Bericht standen Nachbeobachtungsdaten bis zum 1. September 2014 zur Verfügung. Die primären Endpunkte waren die Raten für Klappenthrombosen, Thromboembolien, Blutungen, erneute Operationen, Explantation sowie Gesamtmortalität und klappenbezogene Mortalität gemäß Definition der Richtlinien für Klappenstudien der Society of Thoracic Surgeons / American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS). Die Nichtunterlegenheit zwischen den beiden Gruppen wurde anhand der Kombination aus den Raten für Klappenthrombosen, Thromboembolien, Blutungen sowie einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,5 % (absolut) beurteilt. Die Fallzahlplanung erfolgte anhand eines einseitigen Anteilstests mit einem Typ-I-Fehler von 0,05 und einer Stärke von 80 % zur Überprüfung der Nichtunterlegenheitshypothese.

Patienten-Einschlusskriterien

Die Patienten-Einschlusskriterien waren:

1. Patienten mit einer klinischen Indikation für isolierten Aortenklappenersatz
2. Patienten mit den folgenden Voraussetzungen, aufgrund derer ein Patient in die „Hochrisiko“-Gruppe fällt: chronisches Vorhofflimmern, linksventrikuläre Auswurffraktion < 30 %, vergrößerter linker Vorhof mit > 50 mm Durchmesser, spontane Echokontaste im linken Vorhof, vaskuläre pathologische Symptome, neurologische Ereignisse, Hyperkoagulabilität (nachfolgend definiert), Aneurysma des linken oder rechten Ventrikels, fehlendes Ansprechen der Thrombozyten auf Aspirin bzw. Clopidogrel sowie Frauen, die eine Östrogen-therapie erhalten
3. Eine gleichzeitige Herzoperation, einschließlich Koronararterien-Bypassoperation, Mitral- oder Trikuspidalklappenrekonstruktion, Ersatz der Aorta ascendens und Maze-Verfahren, war zugelassen
4. Erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre alt)

Patienten-Ausschlusskriterien

Die wichtigsten Patienten-Ausschlusskriterien waren:

1. Rechtsseitiger Klappenersatz
2. Doppelter (Aorten- plus Mitral-) Klappenersatz
3. Patienten mit aktiver Endokarditis zum Zeitpunkt der Implantation
4. Frühere bestätigte oder vermutete thromboembolische Ereignisse oder Thrombophlebitis im Jahr unmittelbar vor der Rekrutierung aufgetreten oder aufgelöst
5. Patienten, die sich in einem Notzustand befinden

Die Hyperkoagulabilität bei Aortenklappenersatz-Patienten wurde definiert durch die folgenden Blutuntersuchungen, die vor der Operation und vor Beginn der Warfarin-Therapie durchgeführt wurden: APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation), Prothrombin-Mutation, Antithrombin-III-Aktivität, Protein-C-Aktivität, Protein-S-Aktivität, Faktor-VIII-Aktivität und LDL-Cholesterin. Die Resistenz gegenüber Aspirin oder Clopidogrel bei Aortenklappenersatz-Patienten wurde definiert durch klinische Labortestergebnisse: 11-Dehydro-Thromboxan B2 im Urin (später geändert in Thromboxan A2 im Blut) bei Aspirin und P2Y12-Hemmung bei Clopidogrel.

Randomisierung auf Test- und Kontrollgruppen

Alle Patienten erhielten routinemäßig Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 sowie Aspirin 81 mg täglich in den ersten 3 Monaten nach der Operation. 90 Tage nach der Operation wurde eine Standard-Randomisierung mittels eines Mersenne-Twister-Algorithmus über ein Online-Randomisierungsmodul durchgeführt.

Testgruppe: In den ersten 3 Monaten nach der Operation wurde Warfarin mit einem INR-Zielwert von 2,0 bis 3,0 mit Aspirin 81 mg/Tag angewendet. Nach 3 Monaten wurde die Warfarin-Dosis auf einen INR-Zielwert von 1,5 bis 2,0 mit Aspirin 81 mg/Tag reduziert.

Kontrollgruppe: Nach der Operation wurde Warfarin mit einem INR-Zielwert von 2,0 bis 3,0 mit Aspirin 81 mg/Tag über die gesamte Studiendauer angewendet.

Patienten der Testgruppe, die ein thromboembolisches Ereignis erlitten, wechselten auf die Standardtherapie mit Antikoagulantien (INR, 2,0 - 3,0 plus Aspirin 81 mg/Tag), obwohl diese Patienten in der Testgruppe verblieben (Intention-to-treat).

Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte umfassten schwere Blutungen, leichte Blutungen, transitorische ischämische Attacke (TIA), ischämischer Schlaganfall, periphere Thromboembolien, Klappenthrombosen, die Kombination dieser Ereignisse, erneute Operation, Explantation sowie Gesamtmortalität und klappenbezogene Mortalität.

Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten Endokarditis, Hämolyse, hämolytische Anämie, perivalvuläres Leck, strukturelle und nicht-strukturelle Dysfunktion, postoperatives NYHA-Stadium und echokardiographische Hämodynamik (Spitzengradient, mittlerer Gradient, effektive Öffnungsfläche und Klappenregurgitation).

Nachsorgetermine

Die Patienten wurden bei persönlichen Besuchen an den Prüfcentren 3 Monate, 6 Monate und 1 Jahr nach der Operation und danach jährlich für 2 bis 5 und bis zu 8 Jahre nach der Operation nachbeobachtet, um die von der FDA vorgeschriebenen 800 Patientenjahre der Nachbeobachtung zu erreichen. Bei diesen Besuchen wurde eine Elektrokardiographie oder Echokardiographie gemäß Prüfplan und klinischer Indikation durchgeführt. Alle Patienten, die eine Warfarin-Erhaltungstherapie erhielten, wurden durch wöchentliche INR-Selbstmessungen zu Hause über eine zentrale Telefon- oder Online-Datenbank nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung dauerte bis zum 1. September 2014 und wurde bei 98 % der Patienten vollständig durchgeführt.

INR-Management

Alle Patienten erhielten bei der Randomisierung ein INR-Kontrollgerät für zu Hause. Die INR-Kontrolle wurde durch wöchentliche Selbstmessungen zu Hause aufrechterhalten, während Anpassungen der Warfarin-Dosis von den klinischen Zentren vorgenommen wurden, um die INR-Variabilität zu minimieren und den Anteil der Zeit im INR-Zielbereich zu maximieren. Die Compliance bei der INR-Selbstkontrolle wurde anhand der Häufigkeit der monatlich durchgeführten Tests ermittelt.

Statistische Auswertung

Die deskriptive Statistik, einschließlich Mittelwert und Standardabweichung, wurde für die numerischen Messwerte ausgewiesen. Als frühe unerwünschte Ereignisse galten solche, die vor der Randomisierung auftraten; sie wurden als Prozentsätze berechnet. Die linearisierten Raten von späten unerwünschten Ereignissen (nach der Randomisierung) in %/Patientenjahr (PJ) wurden auf der Grundlage der Safety-Population, einschließlich aller Patienten, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten, berechnet. Kaplan-Meier-Sterbetafel-Kurven wurden für Ereigniszeitdaten vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Ereignis berechnet. Die Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware „Statistical Analysis Systems“, Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

ERGEBNISSE

Von Juni 2006 bis Oktober 2009 wurden 425 Patienten in den Hochrisikoarm mit Aortenklappenersatz der PROACT-Studie aufgenommen. Von diesen 425 Patienten wurden 185 nach 3 postoperativen Monaten in die Testgruppe randomisiert, 190 wurden in die Kontrollgruppe randomisiert. Die Nachbeobachtungsphase bis zum 1. September 2014 lag durchschnittlich bei 3,82 Jahren (878,6 PJ bei der Kontrollgruppe und 766,2 PJ bei der Testgruppe). Die übrigen 50 Patienten wurden vor der Randomisierung aus den folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen: Tod (n = 8), Ausschluss wegen unerwünschter Ereignisse gemäß Prüfplan (n = 10), andere oder keine Operation durchgeführt (n = 14), Studienabbruch des Patienten oder Arztes (n = 11), Ausschlusskriterium gemäß Prüfplan (n = 3), Explantation (n = 1) und Lost to follow-up (n = 3). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $55,8 \pm 12,0$ Jahren (Bereich: 22 - 85) in der Kontrollgruppe und bei $54,1 \pm 13,0$ Jahren (Bereich: 20 - 83) in der Testgruppe ($p = 0,187$). In der Kontrollgruppe waren 81 % der Patienten Männer, in der Testgruppe waren 80 % Männer ($p = 0,898$).

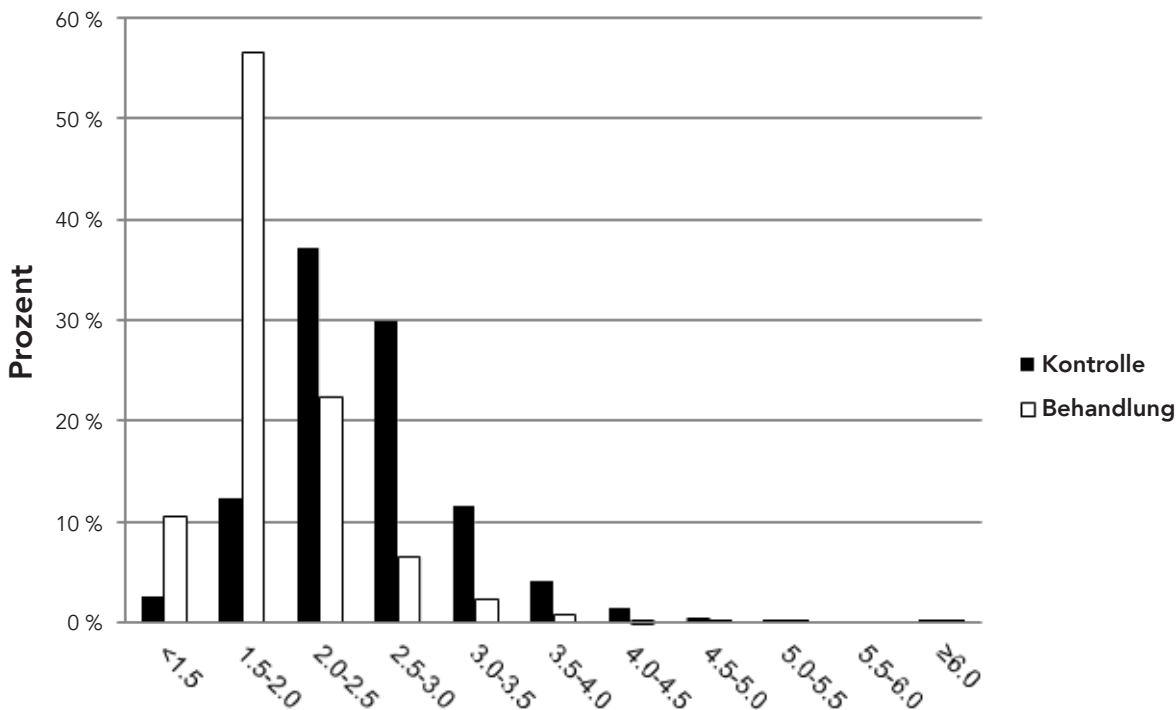
Vergleiche zwischen den 2 Gruppen in Bezug auf pathologische Merkmale der Nativklappen, Klappenläsion, präoperatives NYHA-Stadium, klinische Risikofaktoren und auffällige Labortestergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Eine minimale Compliance der Patienten galt als gegeben, wenn die Tests mindestens zweimal monatlich, d. h. etwa doppelt so häufig durchgeführt wurden als bei der herkömmlichen INR-Überwachung in einer Arztpraxis. Eine vollständige Compliance der Patienten galt als gegeben, wenn die Tests 2 - 3 Mal monatlich durchgeführt wurden. Eine ideale INR-Selbstkontrolle hätte zu einer mittleren Zeitspanne zwischen den Tests von 7 Tagen geführt. In der vorliegenden Studie lag die mittlere Zeitspanne zwischen den Tests in beiden Gruppen bei 9 Tagen. Bei mehr als 80 % der Patienten war eine minimale Compliance bei den Verfahren zur INR-Selbstkontrolle, bei > 20 % eine ideale Compliance gegeben, und 96 % aller Patienten versuchten mindestens einmal, Selbstmessungen zu Hause durchzuführen. 4 % der Patienten verweigerten schließlich eine INR-Selbstkontrolle völlig und wurden bei Praxisbesuchen von ihrem behandelnden Arzt überwacht. Die mittlere INR lag bei $1,89 \pm 0,49$ (Median 1,80) bei den Testpatienten (Zielbereich: 1,5 - 2,0) und bei $2,50 \pm 0,63$ (Median 2,40) bei den Kontrollpatienten (Zielbereich: 2,0 - 3,0).

Abbildung 17 zeigt die Verteilung der INR-Messungen nach Gruppe und veranschaulicht, dass die INR-Spiegel in der Testgruppe auf einem niedrigeren Niveau gehalten wurden. Der Prozentsatz der INR-Messungen im Zielbereich lag bei 64,1 % in der Testgruppe und bei 70,4 % in der Kontrollgruppe. In der Testgruppe war trotz des engeren Zielbereichs der Anteil der Messungen im Zielbereich vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe. Der Mittelwert und der Median der INR lagen bei beiden Gruppen innerhalb des Zielbereichs. Der Prozentsatz der Messwerte > 3,0 bzw. < 1,5 lag bei 17,3 % in der Kontrollgruppe und bei 13,5 % in der Testgruppe.

Die Ergebnisse der primären Endpunktereignisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Die linearisierten Raten von späten Ereignissen zeigten, dass die Testgruppe niedrigere Ereignisraten bei schweren und leichten Blutungen aufwies.

Abb. 17. Verteilung der INR-Werte



Die Raten von thrombotischen Ereignissen schienen in den beiden Gruppen ähnlich zu sein. Bei den Blutungsereignissen fiel der Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich zugunsten der Testgruppe aus. Außerdem waren die Sterblichkeitsraten bei den beiden Gruppen vergleichbar; die Raten anderer sekundärer klappenbezogener Ereignisse, die in Tabelle 11 nicht dargestellt sind, lagen durchweg $< 1\%/PJ$ und fielen in den beiden Gruppen ebenfalls ähnlich aus.

Vor der Randomisierung waren 4 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage gestorben, 4 weitere waren nach 30 bis 90 Tagen gestorben. Die 4 frühen Todesfälle waren auf kardiogenen Schock, Multiorganversagen, biventrikuläres Herzversagen und zu Nierenversagen führendes atheroembolisches Ereignis zurückzuführen; alle Todesfälle traten innerhalb von 2 Tagen nach der Operation auf. Die 4 Todesfälle, die 30 bis 90 Tage nach der Operation auftraten, waren auf plötzlichen Tod unbekannter Ursache, Prothesenendokarditis, Hirnblutungen und Arrhythmie zurückzuführen.

Nach der Randomisierung war die Inzidenz des plötzlichen Todes in beiden Gruppen vergleichbar (3 in jeder Gruppe). In der Kontrollgruppe traten 3 Herztode auf, in der Testgruppe keiner. Die klappenbezogenen Todesfälle umfassten 2 Ereignisse von Hirnblutungen und 1 Ereignis von gastrointestinalen Blutungen in der Kontrollgruppe sowie 1 ischämischen Schlaganfall und 1 Ereignis von Hirnblutungen in der Testgruppe. Die übrigen späten Todesfälle (7 in jeder Gruppe) wurden durch unabhängige Beurteilung als nicht klappenbezogen erachtet.

Eine qualitative Bewertung erneuter Operationen und Explantationen ergab, dass die Arten und Ursachen der erneuten Operationen und Explantationen in den beiden Gruppen vergleichbar waren. Vor der Randomisierung war der häufigste chirurgische Eingriff die erneute Untersuchung auf perioperative Blutungen, die 22 Mal durchgeführt wurde (5,2 % von 425 Patienten bzw. etwa die Hälfte aller perioperativen Blutungsereignisse). Die Implantation eines neuen Herzschrittmachers innerhalb von 14 Tagen war der zweithäufigste Eingriff und wurde bei 19 Patienten durchgeführt (4,5 % von 425 Patienten). Weitere frühe Eingriffe wurden jeweils einmal im Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen, Prothesenendokarditis, erneutem Sternumverschluss und einer unbemerkten Schwangerschaft durchgeführt. Nach der Randomisierung wurden klappenbezogene Reoperationen im Zusammenhang mit Prothesenendokarditis, perivalvulären Lecks, Thrombosen, peripherer Thrombektomie, Blutungen und Herztransplantationen durchgeführt. Insgesamt lag die Rate der Reoperationen nach der Randomisierung bei 0,46 %/PJ in der Kontrollgruppe und bei 0,91 %/PJ in der Testgruppe, während die Rate der Explantationen bei 0,34 % in der Kontrollgruppe und bei 0,91 % in der Testgruppe lag. Die Reoperationen und Explantationen waren in Art und Anzahl in den beiden Gruppen vergleichbar.

Die TIA war definiert als ein neurologisches Defizit mit einer Dauer von ≤ 3 Tagen. In der Kontrollgruppe traten sieben (7) TIA mit einer durchschnittlichen Dauer von 1,6 Tagen, in der Testgruppe 11 TIA mit einer durchschnittlichen Dauer von 1 Tag auf. Diese bestanden durchweg in flüchtiger Erblindung, Taubheit, Schwäche oder Kribbeln bei Patienten, deren CT- oder MRT-Aufnahmen keine Durchblutungsstörungen oder neuerlichen Hirninfarkte zeigten. In der Kontrollgruppe traten sieben (7), in der Testgruppe 6 ischämische Schlaganfälle auf. Jeweils 3 davon hatten sich in der Kontrollgruppe und der Testgruppe innerhalb von 3 Tagen aufgelöst, die CT- und MRT-Aufnahmen zeigten jedoch einen positiven Befund. Bei vier (4) Kontrollpatienten und 2 Testpatienten kam es zu einem bleibenden neurologischen Defizit, 1 Testpatient starb am zweiten Tag nach der Operation an einem Schlaganfall. Die Inzidenzen neurologischer thromboembolischer Ereignisse war in den beiden Gruppen vergleichbar, wie in Tabelle 11 dargestellt.

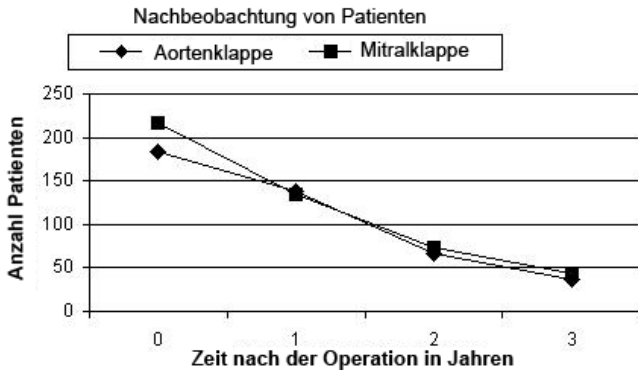
Die Klappenthrombosen unterschieden sich qualitativ von den Thromboembolien dadurch, dass alle 4 Klappenthrombose-Ereignisse bei Patienten auftraten, die Warfarin entgegen ärztlichen Rat abgesetzt hatten. Diese Fälle wurden durch Klappenexplantation (1 Kontrollpatient und 1 Testpatient), 1 Thrombektomie und 1 spontane Resolution durch erneute Verabreichung von Warfarin behandelt. Alle 4 Patienten erholten sich.

Von den primären Endpunktereignissen in der Kontroll- und der Testgruppe zusammen waren 46 schwere Blutungsereignisse, 44 leichte Blutungsereignisse, 13 ischämische Schlaganfälle und 18 TIA. Die schweren Blutungsereignisse wurden weiter unterteilt in 5 Hirnblutungsereignisse, 27 gastrointestinale Blutungsereignisse, 3 Hämatome, 2 Fälle von Nasenbluten und 9 sonstige Blutungsereignisse. Hirnblutungsereignisse führten zu 3 Todesfällen und 2 bleibenden Defiziten. Ischämische Schlaganfälle führten zu 1 Todesfall und 6 bleibenden Defiziten; 6 Patienten erholten sich innerhalb von < 3 Tagen vollständig. In Tabelle 11 wird bei den Blutungs- und zerebralen Ereignissen zwischen Kontrollgruppe und Testgruppe unterschieden.

Zur Überprüfung der Studienhypothesen wurden Nichtunterlegenheitsanalysen durchgeführt, die in Tabelle 12 dargestellt sind. Diese Analysen zeigen, dass die Testgruppe gegenüber der Kontrollgruppe bei Anwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,5 % nicht unterlegen ist. Der Prüfplan schrieb außerdem Vergleiche zu objektiven Leistungskriterien („Objective Performance Criteria“, OPC) vor, die in Tabelle 13 aufgeführt sind. Die Studie galt als erfolgreich, wenn die OPC-Ereignisraten weniger als doppelt so hoch lagen wie die entsprechenden OPC, wie der Tabelle zu entnehmen ist.

Schaubild 1: Nachbeobachtung von Patienten im Zeitablauf

Aortenklappen-Patienten mit Implantat N = 184,
 Kumulierte Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre
 Mitralklappen-Patienten mit Implantat N = 229,
 Kumulative Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre



Nachbeobachtete Patienten, Nf	Entlassung	1 Jahr postoperativ	2 Jahre postoperativ	3 Jahre postoperativ
	Aortenklappe	184	138	66
Mitralklappe	216	134	74	44

Tabelle 3: Raten von beobachteten unerwünschten Ereignissen bei Aortenklappenersatz-Patienten¹

Alle Patienten mit Implantat, N = 184, Kumulierte Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre

Komplikation	Frühe Ereignisse		Späte Ereignisse ²		Freiheit von Ereignissen ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/PJ	1 Jahr postoperativ (n=138)	3 Jahre postoperativ (n=37)
Mortalität (alle)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalität (klappenbezogen)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditis	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantation	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hämolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Blutungen ⁶ (alle)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Blutungen (größere)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Paravalvuläres Leck (alle)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Paravalvuläres Leck (größere)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Nichtstrukturelle Klappendysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Erneute Operation (klappenbezogen)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Strukturelle Klappendysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Thromboembolie	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Thrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Hinweise:

- Daten enthalten keine Ergebnisse aus Doppelklappenersatz.
- Späte Ereignisse als linearisierte Raten basierend auf Gesamtzahl der Patientenjahre berechnet.
- Freiheit von Ereignissen wurde basierend auf der Kaplan-Meier-Methode berechnet. SE = Standardfehler.
- n = Anzahl Patienten in jeweiliger Kategorie; N = Gesamtzahl Studienpatienten.
- In einem Zentrallabor durchgeführte Blutuntersuchungen ergaben, dass die Klappe ein geringes Niveau an vollständig kompensierter Hämolyse verursacht, bei der typischerweise der SLDH-Wert mit einem Mittelwert innerhalb des normalen Bereichs ansteigt, der Haptoglobin-Wert bei 69 % der Aortenklappenersatz- und 65 % der Mitralklappenersatz-Patienten nach 1 Jahr auf unterhalb des Normalwerts sinkt und alle anderen Analyten innerhalb des normalen Bereichs liegen.
- Die verwendeten Antikoagulanzen wurden gemeldet. Die Ziel-INR lag zwischen 2,5 und 3,5 bei Aortenklappenersatz-Patienten und zwischen 3,0 und 4,5 bei Mitralklappenersatz-Patienten.

Tabelle 4: Raten von beobachteten unerwünschten Ereignissen bei Mitralklappenersatz-Patienten¹

Alle Patienten mit Implantat, N = 229, Kumulierte Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre

Komplikation	Frühe Ereignisse		Späte Ereignisse ²		Freiheit von Ereignissen ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/PJ	1 Jahr postoperativ (n=134)	3 Jahre postoperativ (n=44)
Mortalität (alle)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalität (klappenbezogen)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditis	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantation	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hämolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Blutungen ⁶ (alle)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Blutungen (größere)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Paravalvuläres Leck (alle)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Paravalvuläres Leck (größere)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Nichtstrukturelle Klappendysfunktion	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Erneute Operation (klappenbezogen)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Strukturelle Klappendysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Thromboembolie	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Thrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Hinweise:

- Daten enthalten keine Ergebnisse aus Doppelklappenersatz.
- Späte Ereignisse als linearisierte Raten basierend auf Gesamtzahl der Patientenjahre berechnet.
- Freiheit von Ereignissen wurde basierend auf der Kaplan-Meier-Methode berechnet. SE = Standardfehler.
- n = Anzahl Patienten in jeweiliger Kategorie; N = Gesamtzahl Studienpatienten.
- In einem Zentrallabor durchgeführte Blutuntersuchungen ergaben, dass die Klappe ein geringes Niveau an vollständig kompensierter Hämolyse verursacht, bei der typischerweise der SLDH-Wert mit einem Mittelwert innerhalb des normalen Bereichs ansteigt, der Haptoglobin-Werts bei 69 % der Aortenklappenersatz- und 65 % der Mitralklappenersatz-Patienten nach 1 Jahr auf unterhalb des Normalwerts sinkt und alle anderen Analyten innerhalb des normalen Bereichs liegen.
- Die verwendeten Antikoagulantien wurden gemeldet. Die Ziel-INR lag zwischen 2,5 und 3,5 bei Aortenklappenersatz-Patienten und zwischen 3,0 und 4,5 bei Mitralklappenersatz-Patienten.

Tabelle 5: Präoperative Patientendaten**Präoperative Aortenklappen-Patientendaten**Alle Patienten mit Implantat N = 184,
Kumulative Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre

Eigenschaft des Patienten	N	% (n/N) ¹
Alter bei Implantation in Jahren	60,2 ± 8,4	
Geschlecht:		
• Männlich	121	65,8 %
• Weiblich	63	34,2 %
NYHA-Klassifikation:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Unbekannt	0	0,0 %
Klappenläsion:		
• Stenose	86	46,7 %
• Insuffizienz	39	21,2 %
• Beides	59	32,1 %
• Sonstige	0	0 %

Hinweise: 1. n = Anzahl Patienten in jeweiliger Kategorie; N = Gesamtzahl Studienpatienten.

Präoperative Mitralklappen-PatientendatenAlle Patienten mit Implantat N = 229,
Kumulative Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre

Eigenschaft des Patienten	N	% (n/N) ¹
Alter bei Implantation in Jahren	59,2 ± 10,6	
Geschlecht:		
• Männlich	86	37,6 %
• Weiblich	143	62,4 %
NYHA-Klassifikation:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Unbekannt	4	1,7 %
Klappenläsion:		
• Stenose	29	12,7 %
• Insuffizienz	111	48,5 %
• Beides	87	38,0 %
• Sonstige	2	0,9 %

Hinweise: 1. n = Anzahl Patienten in jeweiliger Kategorie; N = Gesamtzahl Studienpatienten.

Tabelle 6: Patientendaten zum Zeitpunkt der Operation¹**Aortenklappen-Patientendaten zum Zeitpunkt der Operation**

Alle Patienten mit Implantat N = 184,
Kumulative Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre

Variable	Kategorie ¹	n	% (n/N) ²	
Ätiologie ³	Kalzifiziert	92	50,0 %	
	Degenerativ	51	27,7 %	
	Rheumatisch	24	13,0 %	
	Kongenital	18	9,8 %	
	Endokarditis	8	4,4 %	
	Klappenprothesendysfunktion	0	0,0 %	
	Sonstige	6	3,3 %	
	Begleitende Methoden ³	Keine	141	76,7 %
Koronararterien-Bypass		21	11,4 %	
Myotomie		10	5,4 %	
Mitralklappenreparatur		5	2,7 %	
Aortenklappenreparatur oder -ersatz		4	2,2 %	
Reparatur der Triskupidalklappe		1	0,5 %	
Muskelbrücke		1	0,5 %	
Ersatz der Triskupidalklappe		0	0,0 %	
Annuloplastierung-Explantation		0	0,0 %	
Maze-Verfahren		0	0,0 %	
Verschluss des Vorhofs		0	0,0 %	
Reparatur eines ventrikulären Aneurysmas		0	0,0 %	
Sonstige		0	0,0 %	
Bereits bestehende Krankheitszustände ³		Systemische Hypertonie	90	48,9 %
	Hyperlipidämie	83	45,1 %	
	Angina	42	22,8 %	
	Koronare Arterienkrankheit	42	22,8 %	
	Diabetes mellitus	33	17,9 %	
	Vorhoffarrhythmien	25	13,6 %	
	Linksventrikuläre Dysfunktion	23	12,5 %	
	Kongestive Herzinsuffizienz	22	12,0 %	
	Myokardinfarkt	12	6,5 %	
	Schlaganfall	10	5,4 %	
	Karotide Arterienerkrankung	7	3,8 %	
	Endokarditis	4	2,2 %	
	Kardiomyopathie	3	1,6 %	
	Herzschrittmacher-Implantation	2	1,1 %	
	Koronararterien-Bypass	1	0,5 %	
	Vorangegangener Aortenklappenersatz	1	0,5 %	
	Vorangegangener Mitralklappenersatz	0	0,0 %	
	Sonstige	27	14,8 %	
	Klappengröße	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 %	

Hinweise:

1. Nach Häufigkeit des Auftretens sortiert, mit Ausnahme der Klappengröße.
2. n = Anzahl Patienten in jeweiliger Kategorie; N = Gesamtzahl Studienpatienten.
3. Pro Patient können mehrere zutreffen.

Mitralklappen-Patientendaten zum Zeitpunkt der Operation

Alle Patienten mit Implantat N = 229,
Kumulative Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre

Variable	Kategorie ¹	N	% (n/N) ²
Ätiologie ³	Rheumatisch	86	37,6 %
	Degenerativ	62	27,1 %
	Kalzifiziert	36	15,7 %
	Endokarditis	16	7,0 %
	Klappenprothesendysfunktion	6	2,6 %
	Kongenital	4	1,8 %
	Sonstige	38	16,6 %
	Begleitende Methoden ³	Keine	130
Koronararterien-Bypass		44	19,2 %
Reparatur der Triskupidalklappe		22	9,6 %
Verschluss des Vorhofs		12	5,2 %
Mitralklappenreparatur		12	5,2 %
Maze-Verfahren		12	5,2 %
Verschluss eines Septumdefektes		8	3,5 %
Reparatur eines ventrikulären Aneurysmas		3	1,3 %
Muskularisierung		2	0,9 %
Ersatz der Triskupidalklappe		1	0,4 %
Annuloplastierung-Explantation		1	0,4 %
Bereits bestehende Krankheitszustände ³	Vorhoffarrhythmien	137	59,3 %
	Pulmonale Hypertonie	108	46,8 %
	Systemische Hypertonie	88	38,1 %
	Hyperlipidämie	88	38,1 %
	Kongestive Herzinsuffizienz	80	34,6 %
	Sonstige	77	33,3 %
	Koronare Arterienkrankheit	67	29,0 %
	Zigarettenraucher	64	27,7 %
	Linksventrikuläre Dysfunktion	47	20,4 %
	Schlaganfall	43	18,6 %
	Diabetes mellitus	40	17,3 %
	Angina	38	16,4 %
	Myokardinfarkt	30	13,0 %
	Hyperthyreose	27	11,7 %
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	25	10,8 %
	Endokarditis	18	7,8 %
	Magen-Darm-Geschwür	18	7,8 %
	Chronisches Nierenversagen	13	5,6 %
	Karotisstenose	12	5,2 %
	Koronararterien-Bypass	10	4,4 %
Krebs	10	4,4 %	
Vorangegangener Mitralklappenersatz	9	3,9 %	
Kardiomyopathie	8	3,5 %	
Herzschrittmacher-Implantation	6	2,6 %	
Klappen-größe	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabelle 7: Anzahl Patienten mit Implantat und Jahre nach Klappengröße**Anzahl Aortenklappen-Patienten mit Implantat und Anzahl Patientenjahre nach Klappengröße**

Alle Patienten mit Implantat N = 184,

Kumulative Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre

	Anzahl nach Klappengröße					Gesamt
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Anzahl Patienten mit Implantat	17	35	70	38	24	184
Anzahl Patientenjahre	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Anzahl Mitralklappen-Patienten mit Implantat und Anzahl Patientenjahre nach Klappengröße

Alle Patienten mit Implantat N = 229,

Kumulative Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre

	Anzahl nach Klappengröße				Gesamt
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Anzahl Patienten mit Implantat	33	131	65		229
Anzahl Patientenjahre	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabelle 8: Klappen-Wirksamkeitsergebnisse**Aortenklappen-Wirksamkeitsergebnisse, Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)¹**

Alle Patienten mit Implantat N = 184,

Kumulative Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre

NYHA-Klasse	Präoperative Beurteilung (Nd = 184)		Postoperative Beurteilungen					
			1 Jahr (10-14 Monate) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 Jahre (22-26 Monate) (Nf = 66, Nd = 66)		3 Jahre (34-38 Monate) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Unbestimmt ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Fehlende ⁵	0	n.z.	9	n.z.	0	n.z.	1	n.z.

Hinweise:

- Daten enthalten keine Ergebnisse aus Doppelklappenersatz.
- Nf = Anzahl nachbeobachteter Patienten (reproduziert aus Schaubild 1); Nd = Anzahl der Patienten, deren NYHA-Daten erhoben wurden (ausschl. Fehlende).
- n = Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie.
- „Unbestimmt“ bedeutet, dass Daten erhoben wurden, die Klasse jedoch nicht während der Untersuchung bestimmt werden konnte
- „Fehlende“ bezieht sich auf die Differenz zwischen der Anzahl nachverfolgter Patienten, Nf, und der Anzahl Patienten, für die NYHA-Daten erhoben wurden, Nd.

Mitralklappen-Wirksamkeitsergebnisse, Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)¹

Alle Patienten mit Implantat N = 229,

Kumulative Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre

NYHA-Klasse	Präoperative Beurteilung (Nd = 229)		Postoperative Beurteilungen					
			1 Jahr (10-14 Monate) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 Jahre (22-26 Monate) (Nf = 74, Nd = 69)		3 Jahre (34-38 Monate) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Unbestimmt ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Fehlende ⁵	0	n.z.	7	n.z.	5	n.z.	2	n.z.

Hinweise:

- Daten enthalten keine Ergebnisse aus Doppelklappenersatz.
- Nf = Anzahl nachbeobachteter Patienten (reproduziert aus Schaubild 1); Nd = Anzahl der Patienten, deren NYHA-Daten erhoben wurden (ausschl. Fehlende).
- n = Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie.
- „Unbestimmt“ bedeutet, dass Daten erhoben wurden, die Klasse jedoch nicht während der Untersuchung bestimmt werden konnte
- „Fehlende“ bezieht sich auf die Differenz zwischen der Anzahl nachverfolgter Patienten, Nf, und der Anzahl Patienten, für die NYHA-Daten erhoben wurden, Nd.

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse, hämodynamische Ergebnisse

Wirksamkeitsergebnisse, hämodynamische Ergebnisse Aortenklappe¹

Alle Patienten mit Implantat N = 184,
Kumulative Nachbeobachtungszeit = 411,8 Patientenjahre

Hämodynamischer Parameter	Ergebnisse nach Klappengröße									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Frühpostoperativ (< 30 Tage), N_i² = 184										
Mittlerer Gradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Mittelwert ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Mittelwert ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitation ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9 %	14	35,0 %	31	43,1 %	19	50,0 %	9	37,5 %
•1-2+	12	54,6 %	25	62,5 %	37	51,4 %	19	50,0 %	13	54,2 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	2,8 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
• nicht verfügbar	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 Jahr postoperativ, N_i = 138										
Mittlerer Gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Mittelwert ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Mittelwert ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitation	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0 %	6	21,4 %	24	40,0 %	12	40,0 %	5	23,8 %
•1-2+	11	68,8 %	21	75,0 %	33	55,0 %	16	53,3 %	15	71,4 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,3 %	2	6,7 %	1	4,8 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
• nicht verfügbar	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1. Jahr postoperativ, N_i = 103 (Summe aus 2. Jahr (66) und 3. Jahr (37) Nachbeobachtung)										
Mittlerer Gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Mittelwert ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Mittelwert ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitation	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0 %	9	24,3 %	27	39,7 %	17	47,2 %	7	28,0 %
•1-2+	12	60,0 %	25	67,6 %	37	54,4 %	16	44,4 %	17	68,0 %
•3+	2	10,0 %	0	0,0 %	3	4,4 %	2	5,6 %	1	4,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,8 %	0	0,0 %
• nicht verfügbar	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Hinweise:

1. Hämodynamische Beurteilungen wurden anhand von transthorakaler Echokardiographie (TTE) und, in einigen Fällen, transösophagealer Echokardiographie (TEE) vorgenommen. Daten enthalten Ergebnisse aus Doppelklappenersatz.
2. N_i = Anzahl der nachbeobachteten Patienten (reproduziert aus Schaubild 1).
3. Mittlerer Gradient steht für den an der Klappe gemessenen Druckabfall in mmHg.
4. N_d = Anzahl Patienten, für die hämodynamische Daten erhoben wurden.
5. EOA = effektive Öffnungsfläche gemessen in cm².
6. Regurgitation ist der Rückfluss von Blut an der Klappe aufgrund eines normalen Lecks und eines paravalvulären Lecks; 0 = keine, 1+ = mild, 2+ = moderat, 3+ = moderat/schwer, 4+ = schwer.
7. n = Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie.

Wirksamkeitsergebnisse, hämodynamische Ergebnisse Mitralklappe¹

Alle Patienten mit Implantat N = 229,
Kumulative Nachbeobachtungszeit = 417,9 Patientenjahre

Hämodynamischer Parameter	Ergebnisse nach Klappengröße					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Frühpostoperativ (< 30 Tage), N_i² = 216						
Mittlerer Gradient ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Mittelwert ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
• Mittelwert ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitation ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4 %	73	70,2 %	40	71,4 %
•1-2+	4	14,3 %	25	24,0 %	16	28,6 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
• nicht verfügbar	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 Jahr postoperativ, N_i = 134						
Mittlerer Gradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Mittelwert ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
• Mittelwert ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitation	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3 %	53	80,3 %	23	79,3 %
•1-2+	3	20,0 %	11	16,7 %	6	20,7 %
•3+	1	6,7 %	1	1,5 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
• nicht verfügbar	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabelle 10: Präoperative Merkmale der Test- und Kontrollgruppe innerhalb der Hochrisikogruppe mit Aortenklappenersatz

Klasse/Test	Test (n = 185)	Kontrolle (n = 190)	P-Wert
Pathologische Befunde der Klappen (Ätiologie)			
Rheumatisch	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalzifiziert	121 (65)	130 (68)	0,61
Kongenital	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditis	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativ/Myxomatös	31 (17)	32 (17)	0,89
Klappenprothesen-dysfunktion	8 (4)	9 (5)	0,79
Klappenläsion			24
Stenose	95 (51)	97 (51)	
Regurgitation	46 (25)	34 (18)	
Beides	39 (21)	54 (28)	
NYHA-Klasse			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Unbekannt	16 (9)	14 (7)	
Klinische Risikofaktoren			
Vorhofflimmern	3 (2)	11 (6)	0,06
Auswurfraction < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Östrogentherapie	4 (2)	2 (1)	0,66
Durchmesser linker Vorhof > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologische Ereignisse	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontane			
Echokontraste	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikuläres Aneurysma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Auffällige Labortestergebnisse			
AT-III-Aktivität	28 (15)	24 (13)	0,58
Faktor-VIII-Aktivität	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Faktor-V-Leiden-Mutation	5 (3)	3 (2)	0,71
Protein-C-Aktivität	9 (5)	9 (5)	0,88
Prothrombin-Mutation	4 (2)	3 (2)	0,96
Protein-S-Aktivität	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12-Hemmung	42 (23)	52 (27)	0,35
Thromboxan im Urin	84 (45)	69 (36)	0,09

Daten dargestellt als n (%). Inzidenzraten nach Ätiologie und Vergleich von Test- und Kontrollgruppe anhand eines Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz (einschließlich Yates-Kontinuitätskorrektur bei kleinen Fallzahlen). AVR: Aortenklappenersatz; NYHA: New York Heart Association; AT-III: Antithrombin III. Alle P-Werte sind Anteilstests außer der Verteilung der Werte für Klappenläsion und NYHA-Klasse, die Chi-Quadrat-Verteilungstests sind.

Tabelle 11: Linearisierte Raten von späten Ereignissen nach der Randomisierung in der Hochrisikogruppe mit Aortenklappenersatz

Ereignis	Kontrolle (PJ = 878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Test (PJ = 766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Rate (%/PJ)	N	Rate (%/PJ)
Schwere Blutungen	34	3,87	12	1,57
Gehirnblutungen	4	0,46	1	0,13
Leichte Blutungen	35	3,98	9	1,17
Blutungen gesamt	69	7,85	21	2,74
Ischämischer Schlaganfall	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologisches Ereignis TE	14	1,59	17	2,22
Periphere TE	1	0,11	4	0,52
TE gesamt	15	1,70	21	2,74
Klappenthrombose	2	0,23	2	0,26
Schwere Blutungen, TE und Klappenthrombose	51	5,80	35	4,57
Zusammengesetzter primärer Endpunkt	86	9,79	44	5,74
Plötzlicher Tod	3	0,34	3	0,39
Klappenbezogener Tod	3	0,34	2	0,26
Gesamtmortalität	16	1,82	12	1,57

TE = Thromboembolie; Zusammengesetzter primärer Endpunkt = Kombination aus Blutungen gesamt, Neurologisches Ereignis TE, Periphere TE und Klappenthrombose

Tabelle 12: Nichtunterlegenheitsanalysen

Komplikationen nach Kategorien	Ereigniszahl Kontrolle	Rate (%/PJ)	Ereigniszahl Behandlung	Rate (%/PJ)	Differenz (Behandlung-Kontrolle)	95 % KI der Differenz [1]	Nichtunterlegenheitsindikator (1,5 % MI) [2]
Patientenjahre gesamt	878,6		766,2				
Zusammengesetzter primärer Endpunkt	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77, -1,32	Nicht unterlegen
Schwere Blutungen, TE, Klappenthrombose	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45, -0,98	Nicht unterlegen

Zusammengesetzter primärer Endpunkt = Kombination aus Blutungen gesamt, Neurologisches Ereignis TE, Periphere TE und Klappenthrombose; TE = Thromboembolie; KI = Konfidenzintervall; MI = Inferioritätsgrenze (Margin of Inferiority) [1] Die KI-Werte werden anhand der Poisson-Verteilung berechnet. [2] Die Nichtunterlegenheit wird unter Annahme der Nullhypothese von Behandlungsrate - Kontrolle $\leq 1,5\%$ berechnet. In Übereinstimmung mit der FDA-Leitlinie vom März 2010 wird auf eine Nichtunterlegenheit geschlossen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls unter $1,5\%$ liegt.

Tabelle 13: Analysen der objektiven Leistungskriterien (OPC) für Behandlungsgruppe














Komplikationen nach Kategorien	Ereigniszahl	Rate (%/PJ)	Einseitige obere Grenze von 95 % KI	FDA OPC-Rate (2* OPC-Rate)	P-Wert [1]
Patientenjahre gesamt	766,2				
Thromboembolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Klappenthrombose	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Schwere oder leichte Blutungen	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Schwere Blutungen	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

KI = Konfidenzintervall

[1] Die KI-Werte werden anhand der Poisson-Verteilung berechnet, die Poisson-Regression mit einem Offset-Log der gesamten Nachbeobachtungszeit.

Die P-Werte stellen auf der Nullhypothese basierende Tests der Behandlungsrate $\geq 2X$ FDA OPC-Rate dar, bei denen 1993 Werte herangezogen wurden.

Tabelle 14: Definitionen

	BEVOLLMÄCHTIGTER IN DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT		BEI BESCHÄDIGTER VERPACKUNG NICHT VERWENDEN
	HERSTELLER		NICHT WIEDERVERWENDEN
	GEBRAUCHSANWEISUNG BEACHTEN		VERWENDBAR BIS
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	GEBRAUCHSANWEISUNG BEACHTEN		SERIENNUMMER
	BESTELLNUMMER		HERSTELLUNGSDATUM
	STERILISATION MIT DAMPF		NICHT RESTERILISIEREN
	BEDINGT MR-SICHER		

ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑΟΝ-Χ®

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Μιτροειδής καρδιακή βαλβίδα Οn-Χ® με τυπικό δακτύλιο συρραφής

Μιτροειδής καρδιακή βαλβίδα Οn-Χ® με δακτύλιο συρραφής Conform-Χ®

Αορτική καρδιακή βαλβίδα Οn-Χ® με τυπικό δακτύλιο συρραφής και εκτεταμένη λαβή

Αορτική καρδιακή βαλβίδα Οn-Χ® με δακτύλιο συρραφής Conform-Χ® και εκτεταμένη λαβή

Αορτική καρδιακή βαλβίδα Οn-Χ® με ανατομικό δακτύλιο συρραφής και εκτεταμένη λαβή

Μπορείτε να βρείτε την τρέχουσα αναθεώρηση όλων των οδηγιών χρήσης Οn-Χ LTI στη διεύθυνση:
<http://www.onxlti.com/ifu>

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑΟΝ-Χ®	267
ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ	269
1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΥΣΚΕΥΗΣ	269
2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ	269
3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	269
4. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ	270
4.1 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ	270
4.2 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ.....	270
5. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	270
6. ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	270
6.1 ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	270
7. ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ	271
8. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ	271
8.1 ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΗ	271
8.2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.....	271
8.3 ΦΥΛΑΞΗ	272
8.4 ΠΑΡΕΛΚΟΜΕΝΑ.....	272
8.5 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗ ΠΑΡΕΛΚΟΜΕΝΩΝ	273
9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ	273
9.1 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΙΑΤΡΩΝ	273
9.2 ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗ	273
9.3 ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ	273
9.4 ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΣΥΣΚΕΥΗΣ	275
9.5 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΥΡΡΑΦΗΣ.....	276
9.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΗΣΗΣ ΓΛΩΧΙΝΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΗ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	276
9.7 ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	277
10. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	277
10.1 ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (MRI)	277
10.2 ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	278
11. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ	278
11.1 ΚΑΤΑΧΩΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.....	278
11.2 ΚΑΡΤΑ ΚΑΤΑΧΩΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	278
11.3 ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.....	278
12. ΑΠΟΠΟΙΗΣΗ ΕΓΓΥΗΣΕΩΝ	278
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	279
1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	279
1.1 ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	279
2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	279
2.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ.....	279
2.2 ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΟΥ ΣΤΟΧΟΥ	279

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Αορτικό και μιτροειδές προφίλ	269
Εικόνα 2: Λαβές αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	271
Εικόνα 3α: Μετρητής και μετρητής αντιγράφου	272
Εικόνα 3β: Μετρητής	272
Εικόνα 5: Περιστροφέας.....	273
Εικόνα 4: Λαβή εργαλείου	273
Εικόνα 6: Ανιχνευτής κίνησης γλωχίνων	273
Εικόνα 7α: Εξωτερικό καπάκι αφαιρούμενο με περιστροφή	274
Εικόνα 8α: Εξωτερικό καπάκι αφαιρούμενο με αποκόλληση.....	274
Εικόνα 7β. Αφαίρεση με γλωσσίδι έλξης... ..	274
Εικόνα 8β. Αφαίρεση με γλωσσίδι έλξης.....	274
Εικόνα 7γ. ...ή με αναστροφή σε στείρο πεδίο	274
Εικόνα 8γ. ...ή με αναστροφή σε στείρο πεδίο	274
Εικόνα 9. Άνοιγμα του εξωτερικού περιέκτη	275
Εικόνα 10. Εισαγωγή της λαβής οργάνου	275
Εικόνα 11. Οι αορτικοί μετρητές αντιγράφου επαληθεύουν την αορτική βαλβίδα	275
Εικόνα 12. Υπερ-δακτύλια τοποθέτηση βαλβίδας	276
Εικόνα 13. Διατομή δακτυλίου συρραφής.....	276
Εικόνα 14. Αφαίρεση της λαβής βαλβίδας	276
Εικόνα 15. Εισαγωγή περιστροφέα βαλβίδας	277
Εικόνα 16. Άξονας περιστροφής της μιτροειδούς βαλβίδας που είναι τοποθετημένη αντι-ανατομικά.....	277
Εικόνα 17. Κατανομές INR	281

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Παρακολούθηση ασθενούς σε βάθος χρόνου.....	283
--	-----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Προδιαγραφές βαλβίδας On-X (χιλιοστά).....	271
Πίνακας 2: Επιλογές συσκευής προσδιορισμού μεγέθους	272
Πίνακας 3: Παρατηρηθέντα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών αορτικής αντικατάστασης ..	283
Πίνακας 4: Παρατηρηθέντα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών μιτροειδούς αντικατάστασης	284
Πίνακας 5: Προεγχειρητικά δημογραφικά ασθενών	284
Πίνακας 6: Χειρουργικά δημογραφικά ασθενών1	285
Πίνακας 7: Αριθμός ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα και έτη κατά μέγεθος βαλβίδας	286
Πίνακας 8: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας βαλβίδας.....	286
Πίνακας 9: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας, Αιμοδυναμικά αποτελέσματα	287
Πίνακας 10: Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά της ομάδας εξέτασης και ελέγχου για την ομάδα AVR υψηλού κινδύνου	288
Πίνακας 11: Γραμμικοποιημένα ποσοστά όψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την τυχαιοποίηση για την ομάδα AVR υψηλού κινδύνου	288
Πίνακας 12: Αναλύσεις μη κατωτερότητας	289
Πίνακας 13: Αναλύσεις αντικειμενικών κριτηρίων απόδοσης για την ομάδα θεραπείας....	289
Πίνακας 14: Ορισμοί	290

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η Ομοσπονδιακή νομοθεσία (ΗΠΑ) περιορίζει την πώληση αυτής της συσκευής από ή με εντολή ιατρού.

1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X® (Εικόνα 1) είναι μια διγλώχινια μηχανική καρδιακή βαλβίδα, η οποία αποτελείται από ένα περιβλήμα στομίου με δύο γλωχίνες. Η περιοχή στομίου εισροής διαθέτει μια αναχειλωμένη είσοδο που είναι σχεδιασμένη να μειώνει το στροβιλισμό ροής και το περιστόμιο εκροής αποτελείται από προστατευτικά γλωχίνων που είναι σχεδιασμένα ώστε να προστατεύουν τις γλωχίνες όταν βρίσκονται σε κλειστή θέση. Οι γλωχίνες περιστρέφονται γύρω από γλωσσίδια που βρίσκονται μέσα στην εσωτερική περίμετρο του δακτυλίου στομίου. Στην κλειστή θέση, κάθε γλωχίνα σχηματίζει ονομαστική γωνία 40° σε σχέση με το επίπεδο του στομίου. Στην ανοιχτή θέση, το επίπεδο κάθε γλωχίνας σχηματίζει ονομαστική γωνία 90° σε σχέση με το επίπεδο του στομίου. Οι γλωχίνες έχουν τόξο διαδρομής 50° στην κλειστή θέση.

Το στόμιο αποτελείται από ένα υπόστρωμα γραφίτη επικαλυμμένο με άνθρακα On-X®, μια καθαρή μη κραματοποιημένη μορφή πυρολυτικού άνθρακα. Οι γλωχίνες αποτελούνται από άνθρακα On-X® που εναποτίθεται σε ένα υπόστρωμα γραφίτη, το οποίο διαποτίζεται με βολφράμιο 10% κατά βάρος για να προσδοθεί ακτινοσκοπιότητα.

Ο δακτύλιος συρραφής κατασκευάζεται από ύφασμα πολυτετραφλουοροαιθυλενίου (PTFE) που είναι τοποθετημένο επάνω στο στόμιο με δακτυλίους συγκράτησης από τιτάνιο και υλικό ράμματος 5-0. Αυτή η μορφή σύνδεσης του δακτυλίου συρραφής στο στόμιο επιτρέπει την περιστροφή του δακτυλίου συρραφής επί τόπου κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης. Στο δακτύλιο συρραφής παρέχονται ενδείξεις αναφοράς προσανατολισμού για τον προσανατολισμό της βαλβίδας.

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X® διατίθεται σε 3 αορτικές και 2 μιτροειδείς διαμορφώσεις δακτυλίου συρραφής. Όλες οι αορτικές διαμορφώσεις διατίθενται σε μεγέθη 19, 21, 23, 25 και 27/29 mm. Ο τυπικός μιτροειδής δακτύλιος συρραφής διατίθεται σε μεγέθη 23, 25, 27/29 και 31/33, ενώ ο μιτροειδής δακτύλιος συρραφής Conform-X® διατίθεται μόνο σε μέγεθος 25/33.

Οι αορτικές βαλβίδες, μεγέθους 19 mm έως 25 mm, είναι σχεδιασμένες για ενδο-υπερ-δακτύλια θέση δακτυλίου συρραφής, ενώ το μέγεθος βαλβίδας 27/29 mm είναι σχεδιασμένο για ενδο-δακτύλια θέση δακτυλίου συρραφής. Όλα τα μεγέθη μιτροειδούς βαλβίδας είναι σχεδιασμένα για υπερ-δακτύλια θέση δακτυλίου συρραφής.

2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ

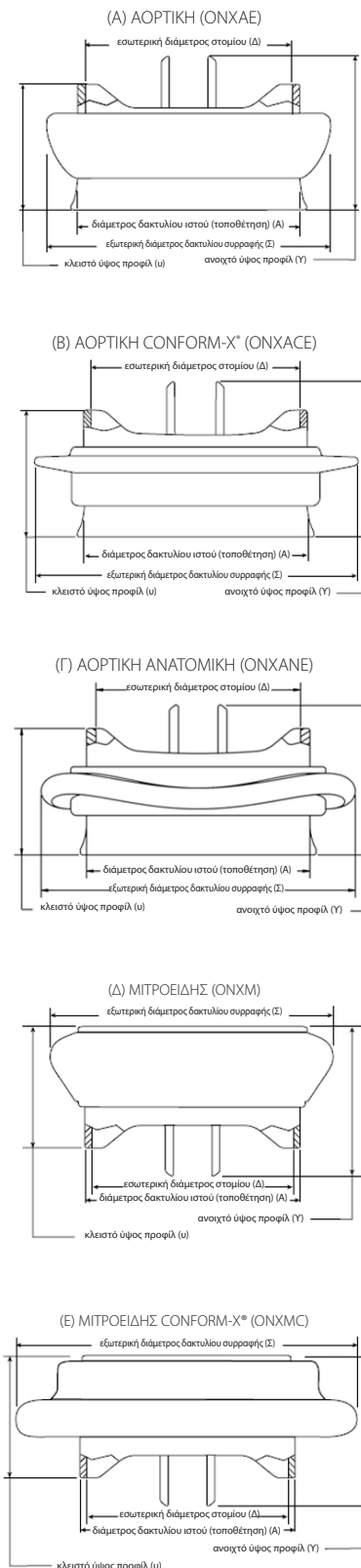
Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X® ενδείκνυται για την αντικατάσταση νοσηρών, κατεστραμμένων ή δυσλειτουργικών φυσικών ή προσθετικών καρδιακών βαλβίδων στην αορτική και μιτροειδή θέση.

3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X® αντενδείκνυται για ασθενείς που δεν είναι ανεκτικοί στην αντιπηκτική θεραπεία.

Εικόνα 1: Αορτικό και μιτροειδές προφίλ

(Βλ. Πίνακα 1 για τις αντίστοιχες διαστάσεις)



4. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

4.1 Προειδοποιήσεις ΓΙΑ ΜΙΑ ΜΟΝΟ ΧΡΗΣΗ.

ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X εάν:

- η πρόθεση έχει υποστεί πτώση, βλάβη ή λάθος χειρισμό με οποιονδήποτε τρόπο,
- έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης,
- έχει σπάσει η σφραγίδα ανοίγματος συσκευασίας,
- η ετικέτα σειριακού αριθμού δεν αντιστοιχεί στον σειριακό αριθμό στην επισήμανση του περιέκτη.

ΜΗΝ περάσετε καθετήρα, χειρουργικό εργαλείο ή διαφλεβικό ηλεκτρόδιο βηματοδότησης διαμέσου της πρόθεσης επειδή κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει βαλβιδική ανεπάρκεια, βλάβη γλωχίνας, εκτοπισμό γλωχίνας ή/και παγίδευση καθετήρα/εργαλείου/ηλεκτροδίου.

ΜΗΝ επαναποστειρώνετε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X.

4.2 Προφυλάξεις

Ο χειρισμός της πρόθεσης πρέπει να πραγματοποιείται μόνο με τα εργαλεία προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X της On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Κατά την επιλογή του μεγέθους βαλβίδας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετρητές προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X της On-XLTI. Άλλα μεγέθη ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιλογή ακατάλληλης βαλβίδας.

Αποφεύγετε την επαφή με τις επιφάνειες άνθρακα της βαλβίδας όταν φοράτε γάντια ή με οποιαδήποτε μεταλλικά ή λειαντικά εργαλεία επειδή μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στην επιφάνεια της βαλβίδας που δεν φαίνεται δια γυμνού οφθαλμού, και η βλάβη αυτή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της δομικής δυσλειτουργίας της βαλβίδας, τη διαφυγή γλωχίνας ή τη δημιουργία εστίας για το σχηματισμό θρόμβου.

Αποφεύγετε την πρόκληση βλάβης στην πρόθεση ασκώντας υπερβολική δύναμη στο στόμιο ή τις γλωχίνες της βαλβίδας.

5. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται δυνητικά με τη χρήση προσθετικών καρδιακών βαλβίδων (με αλφαβητική σειρά) περιλαμβάνουν, χωρίς περιορισμό, τις ακόλουθες:

- αιμόλυση
- αιμολυτική αναιμία
- αιμορραγία
- δομική δυσλειτουργία της πρόθεσης
- εγκεφαλικό επεισόδιο
- έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ενδοκαρδίτιδα
- θρομβοεμβολή
- θρόμβωση της πρόθεσης
- καρδιακή ανεπάρκεια
- καρδιακή αρρυθμία
- μη δομική δυσλειτουργία της πρόθεσης
- μη φυσιολογικός ιστός της πρόθεσης
- παγίδευση γλωχίνας της πρόθεσης (σύγκρουση)

- παλινδρόμηση της πρόθεσης
- περιβαλβιδική διαρροή της πρόθεσης
- στηθάγχη

Αυτές οι επιπλοκές ενδέχεται να οδηγήσουν στα εξής:

- επαναληπτική επέμβαση
- αφαίρεση του εμφυτεύματος
- μόνιμη ανικανότητα
- θάνατο

Οι μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες παράγουν ακουστικούς ήχους ως αποτέλεσμα της κανονικής λειτουργίας τους. Για ορισμένους ασθενείς, οι ήχοι αυτοί μπορεί να μην είναι αποδεκτοί.

Δήλωση κινδύνου επαναχρησιμοποίησης

Σύμφωνα με την Οδηγία της ΕΕ περί των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, 93/42/ΕΟΚ, Παράρτημα Ι, παράγραφος 13.6, ο κατασκευαστής της συσκευής πρέπει να παρέχει πληροφορίες αναφορικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με την επαναχρησιμοποίηση μιας συσκευής μίας χρήσης. Συνεπώς, παρέχεται η ακόλουθη δήλωση:

Η εμφυτευμένη προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X είναι σχεδιασμένη για μία μόνο χρήση. Μην επαναχρησιμοποιείτε τη συσκευή. Εκτός από τους κινδύνους που αναγράφονται στην ενότητα 5, η επαναχρησιμοποίηση μπορεί να προκαλέσει διαδικαστικές επιπλοκές που περιλαμβάνουν βλάβη της συσκευής, ελαττωμένη βιοσυμβατότητα της συσκευής και μόλυνση της συσκευής. Η επαναχρησιμοποίηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα λοίμωξη, σοβαρό τραυματισμό ή θάνατο του ασθενούς.

6. ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αντιπηκτική θεραπεία – Θα πρέπει να χορηγείται επαρκής αντιπηκτική ή αντιπηκτική/αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η επιλογή μιας αντιπηκτικής/αντιαιμοπεταλιακής αγωγής βασίζεται στις συγκεκριμένες ανάγκες του ασθενούς και την κλινική κατάσταση.

Οι ασθενείς με βαλβίδα On-X στη θέση της αορτικής βαλβίδας θα πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία βαρφαρίνης, η οποία θα πρέπει να επιτυγχάνει διεθνή λόγο κανονικοποίησης (International Normalized Ratio ή INR) 2,0 – 3,0 για τους πρώτους 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης βαλβίδας, μετά από την οποία ο INR θα πρέπει να μειωθεί σε 1,5 – 2,0. Οι ασθενείς με βαλβίδα On-X στη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας ή σε πολλαπλές θέσεις βαλβίδας θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με INR 2,5 – 3,5 συνεχώς μετά τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης βαλβίδας. Σε ασθενείς με βαλβίδα On-X σε οποιαδήποτε θέση βαλβίδας, συνιστάται επίσης η προσθήκη λήψης μιας ασπιρίνης καθημερινά με δόση από 75 έως 100 mg, εκτός εάν συντρέχει αντένδειξη στη χρήση ασπιρίνης.

Οι μελέτες καταδεικνύουν ότι ο σταθερός έλεγχος του INR παρέχει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα και ότι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Συνιστάται παρακολούθηση στο σπίτι για την επίτευξη σταθερού ελέγχου INR.

6.1 Ειδικός πληθυσμός ασθενών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X δεν έχει τεκμηριωθεί για τους παρακάτω ειδικούς πληθυσμούς επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς:

- έγκυες ασθενείς,
- θηλάζουσες μητέρες,
- ασθενείς με χρόνια ενδοκαρδίτιδα,
- ασθενείς που απαιτούν αντικατάσταση πνευμονικής ή τριγλώχινος βαλβίδας.

7. ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

- Πρέπει να παρέχεται προληπτική αντιβιοτική θεραπεία σε όλους τους ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες οι οποίοι υποβάλλονται σε οδοντιατρικές διαδικασίες ή άλλες δυνητικά βακτηριαμικές διαδικασίες.
- Οι ασθενείς απαιτούν αντιπηκτική ή αντιπηκτική/αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμπληρώσουν την κάρτα ταυτοποίησης ασθενούς που παρέχεται με τη βαλβίδα και να τη φέρουν πάντα μαζί τους.

8. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

8.1 Διαθέσιμα μοντέλα και μεγέθη

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X διατίθεται σε 3 αορτικές και 2 μιτροειδείς διαμορφώσεις δακτυλίου συρραφής. Όλες οι αορτικές διαμορφώσεις διατίθενται σε μεγέθη 19, 21, 23, 25 και 27/29 mm. Ο τυπικός μιτροειδής δακτύλιος συρραφής διατίθεται σε μεγέθη 23, 25, 27/29 και 31/33 mm, ενώ ο μιτροειδής δακτύλιος συρραφής Conform-X® διατίθεται μόνο σε μέγεθος 25/33.

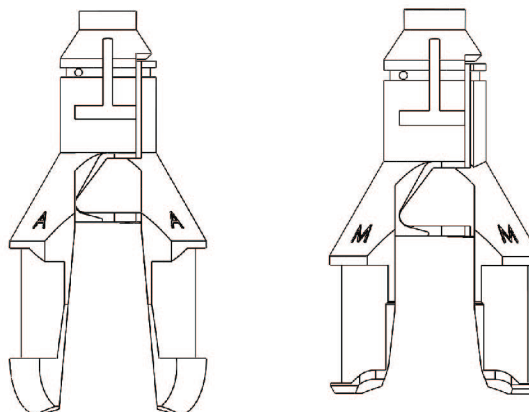
Οι αορτικές βαλβίδες, μεγέθους 19 mm έως 25 mm, είναι σχεδιασμένες για ενδο-υπερ-δακτύλια θέση δακτυλίου συρραφής, ενώ το μέγεθος βαλβίδας 27/29 mm είναι σχεδιασμένο για ενδο-δακτύλια θέση δακτυλίου συρραφής. Όλα τα μεγέθη μιτροειδούς βαλβίδας είναι σχεδιασμένα για υπερ-δακτύλια θέση δακτυλίου συρραφής.

Οι προδιαγραφές διαστάσεων και μοντέλων για όλα τα διαθέσιμα μεγέθη της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X εμφανίζονται στον Πίνακα 1 και την Εικόνα 1. Το σύμβολο SZ mm στο κουτί, οι ετικέτες του περιέκτη και η κάρτα εγγραφής εμφυτεύματος αναφέρεται στη διάμετρο δακτυλίου ιστού της βαλβίδας σε χιλιοστά.

Εικόνα 2: Λαβές αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας

Εκτεταμένη αορτική λαβή

Μιτροειδής λαβή



8.2 Συσκευασία

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X παρέχεται αποστειρωμένη, τοποθετημένη σε μια λαβή, σε πλαστικό περιέκτη διπλής σφράγισης. Η συσκευασία αποτελείται από τα ακόλουθα είδη:

- Εξωτερικό κουτί
- Κάρτα καταχώρισης ασθενούς
- Πλαστικός περιέκτης βαλβίδας
- Κάρτα εγγραφής εμφυτεύματος
- Πλαστική λαβή βαλβίδας
- Ετικέτα σειριακού αριθμού βαλβίδας
- Οδηγίες χρήσης

Τα εργαλεία για την εμφύτευση της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X παρέχονται ξεχωριστά, **ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΑ**, και πριν από τη χρήση πρέπει να καθαριστούν και να αποστειρωθούν σύμφωνα με την περιγραφή που παρέχεται στην ενότητα 8.5.

Πίνακας 1: Προδιαγραφές βαλβίδας On-X (χιλιοστά)

Προσδιορισμός μοντέλου	Μέγεθος/Τύπος	Διάμετρος δακτυλίου ιστού (τοποθέτηση) (Α)	Εσωτερική διάμετρος στομίου (Δ)	Εξωτερική διάμετρος δακτυλίου συρραφής (Σ)	Ύψος προφίλ (κλειστό) (υ)	Ύψος προφίλ (ανοικτό) (Υ)	Εσωτερική περιοχή στομίου (mm ²)
ONXAE-19*	19 αορτική	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 αορτική	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 αορτική	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 αορτική	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Αορτική	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 αορτική Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 αορτική Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 αορτική Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 αορτική Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 αορτική Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 αορτική ανατομική	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 αορτική ανατομική	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 αορτική ανατομική	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 αορτική ανατομική	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 αορτική ανατομική	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXAM-23**	23 Μιτροειδής	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXAM-25	25 Μιτροειδής	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXAM-27/29	27/29 Μιτροειδής	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXAM-31/33	31/33 Μιτροειδής	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Μιτροειδής Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Δεν διατίθεται σε όλες τις αγορές

** Δεν διατίθεται στις ΗΠΑ

Ανατρέξτε στην Εικόνα 1 για τον εντοπισμό μετρημένων διαστάσεων. Οι τιμές που παρέχονται είναι ονομαστικές εντός της ζώνης ανοχής.

8.3 Αποθήκευση

Η ημερομηνία λήξης της στεριότητας της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X αναγράφεται στην επισήμανση της εξωτερικής συσκευασίας. Θα πρέπει να γίνεται κατάλληλος έλεγχος των αποθεμάτων ώστε να εμφυτεύονται κατά προτίμηση προθέσεις με πλησιέστερες ημερομηνίες λήξης και να αποφεύγεται η λήξη τους. Η βαλβίδα, για την προστασία της, θα πρέπει να φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί της μέχρι τη χρήση. Το περιβάλλον φύλαξης θα πρέπει να είναι καθαρό, δροσερό και ξηρό.

8.4 Παρελκόμενα

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X είναι σχεδιασμένη για χρήση μόνο με τα εργαλεία On-X της On-CLTI. Τα εργαλεία, τα οποία διατίθενται ξεχωριστά, παρέχονται ως σετ το οποίο περιλαμβάνει μετρητές, περιστροφείς, μια λαβή εργαλείου και έναν ανιχνευτή κίνησης γλωχίνων. Τα εργαλεία είναι επαναχρησιμοποιήσιμα.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Οι μετρητές και οι λαβές εργαλείου έχουν μεταλλικά μέρη που επιδέχονται κάμψη. Η επανειλημμένη κάμψη αυτών των μεταλλικών μερών μπορεί να οδηγήσει σε καταπόνηση και θραύση. Για να αποφευχθεί η θραύση εργαλείου κατά τη χρήση, θα πρέπει να εξετάζεται το στέλεχος για επιφανειακές ρωγμές πριν και μετά από κάθε φορά που κάμπτεται. Εάν υπάρχουν επιφανειακές ρωγμές μεταλλικής καταπόνησης, θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί ο μετρητής ή/και η λαβή του εργαλείου. Για παραγγελίες εργαλείων αντικατάστασης, επικοινωνήστε με το τμήμα Εξυπηρέτησης πελατών της On-CLTI.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Οι ανιχνευτές κίνησης και οι περιστροφείς γλωχίνων είναι εύκαμπτα εργαλεία, αλλά δεν προορίζονται για κάμψη σε μόνιμη κατάσταση παραμόρφωσης.

Μετρητής

Ο μετρητής χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της διαμέτρου δακτυλίου ιστού που θα προκύψει μετά από την προετοιμασία του δακτυλίου για εμφύτευση. Ο μετρητής διαθέτει ένα στέλεχος που επιδέχεται κάμψη σε κάθε άκρο. Οι μετρητές είναι κυλινδρικοί για τις βαλβίδες μεγέθους

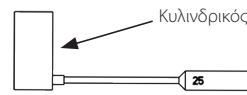
19 mm έως 25 mm και κωνικοί για τις βαλβίδες μεγέθους 27/29 mm και 31/33 mm (Εικόνα 3α και 3β). Για διευκόλυνση της επιλογής μετρητών, ανατρέξτε στον Πίνακα 2.

Μετρητές αντιγράφου

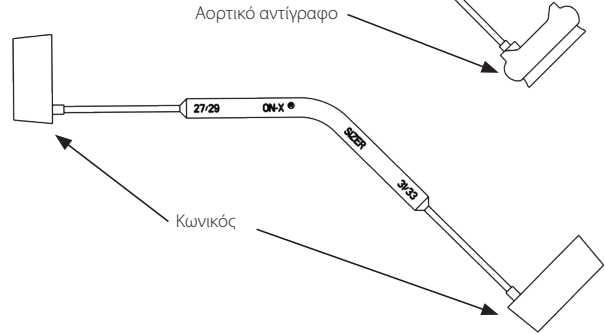
Για όλα τα μεγέθη αορτικής βαλβίδας παρέχονται μετρητές αντιγράφου (Εικόνα 3α). Διαμορφώνουν το προφίλ της τυπικής αορτικής βαλβίδας On-X. Χρησιμοποιούνται μετά τον προσδιορισμό μεγέθους για τις διαμορφώσεις τυπικού, Conform-X και ανατομικού δακτυλίου συρραφής για να διασφαλίζεται η προσαρμογή της αορτικής βαλβίδας χωρίς απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών. Το σχήμα των αορτικών μετρητών αντιγράφου για τα μεγέθη 19 έως 25 προορίζεται για τη διαμόρφωση της ενδο-υπερ-δακτύλιας θέσης. Ο αορτικός μετρητής αντιγράφου για το μέγεθος 27/29 προορίζεται για τη διαμόρφωση της ενδο-δακτύλιας θέσης.

Λαβή εργαλείου

Εικόνα 3α: Μετρητής και μετρητής αντιγράφου



Εικόνα 3β: Μετρητής



Πίνακας 2: Επιλογές συσκευής προσδιορισμού μεγέθους

Μέγεθος	Τύπος βαλβίδας	Επιλογή μετρητή		Θέση του δακτυλίου συρραφής
		Τύπος μετρητή	Χρήση μετρητή αντιγράφου	
19	Αορτική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
21	Αορτική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
23	Αορτική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
25	Αορτική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
27/29	Αορτική	Κωνικός	ΝΑΙ	Ενδο-δακτύλια
19*	Αορτική Conform-X	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
21*	Αορτική Conform-X	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
23*	Αορτική Conform-X	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
25*	Αορτική Conform-X	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
27/29*	Αορτική Conform-X	Κωνικός	ΝΑΙ	Ενδο-δακτύλια
19*	Αορτική ανατομική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
21*	Αορτική ανατομική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
23*	Αορτική ανατομική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
25*	Αορτική ανατομική	Κυλινδρικός	ΝΑΙ	Ενδο-υπερ-δακτύλια
27/29*	Αορτική ανατομική	Κωνικός	ΝΑΙ	Ενδο-δακτύλια
23*	Μιτροειδής	Κυλινδρικός	ΟΧΙ	Υπερ-δακτύλια
25	Μιτροειδής	Κυλινδρικός	ΟΧΙ	Υπερ-δακτύλια
27/29	Μιτροειδής	Κωνικός	ΟΧΙ	Υπερ-δακτύλια
31/33	Μιτροειδής	Κωνικός	ΟΧΙ	Υπερ-δακτύλια
25/33	Μιτροειδής Conform-X	Κυλινδρικός ή κωνικός	ΟΧΙ	Υπερ-δακτύλια

* Δεν διατίθεται σε όλες τις αγορές

Η λαβή εργαλείου (Εικόνα 4) διευκολύνει το κράτημα της βαλβίδας ή του περιστροφέα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η λαβή του εργαλείου αποτελείται από μια χειρολαβή, ένα εύκαμπτο στέλεχος και ένα άκρο.

Περιστροφέας

Ο περιστροφέας βαλβίδας (Εικόνα 5) χρησιμοποιείται για τον επαναπροσανατολισμό μιας βαλβίδας επί τόπου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επαληθευτεί η κινητικότητα των γλωχίνων. Ο περιστροφέας αποτελείται από μια πλαστική κεφαλή με έναν ανιχνευτή κίνησης γλωχίνων που βρίσκεται στο κέντρο και μια συνδεδεμένη λαβή.

Ο περιστροφέας μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τη συνδεδεμένη λαβή εργαλείου. Για να συνδέσετε τον περιστροφέα στη λαβή εργαλείου, εισαγάγετε το άκρο της λαβής εργαλείου απευθείας μέσα στην υποδοχή στο άκρο της λαβής περιστροφέα. Ο περιστροφέας κουμπώνει στη θέση του μετά από άσκηση ελαφράς δύναμης εισαγωγής.

Ανιχνευτής κίνησης γλωχίνων

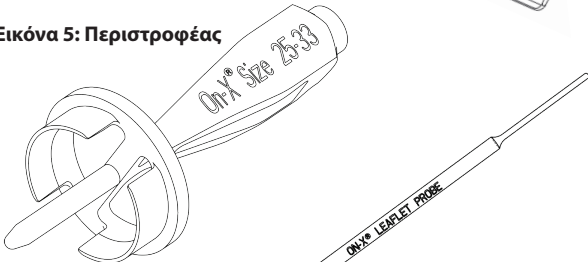
Ο ανιχνευτής κίνησης γλωχίνων (Εικόνα 6) είναι μια εύκαμπτη ράβδος με κωνικά άκρα. Ο ανιχνευτής κίνησης γλωχίνων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετακινήσετε απαλά τις γλωχίνες προκειμένου να επαληθεύσετε ότι ανοίγουν και κλείνουν ελεύθερα.

8.5 Καθαρισμός και αποστείρωση παρελκόμενων

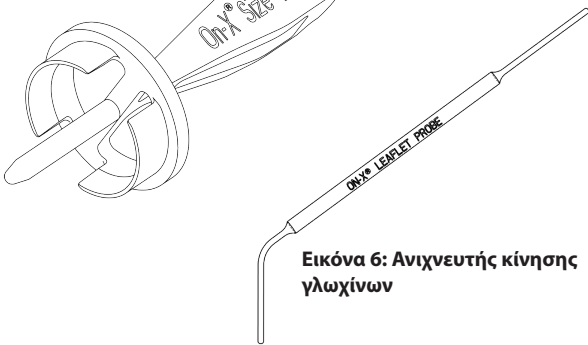
Εικόνα 4: Λαβή εργαλείου



Εικόνα 5: Περιστροφέας



Εικόνα 6: Ανιχνευτής κίνησης γλωχίνων



Τα εργαλεία για την εμφύτευση της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X παρέχονται ξεχωριστά, ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΑ, και πριν από τη χρήση πρέπει να καθαριστούν και να αποστειρωθούν. Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι τυπικές διαδικασίες καθαρισμού χειρουργικών εργαλείων του νοσοκομείου. Σημείωση: τα μεταλλικά εργαλεία κατασκευάζονται από τιτάνιο. Τα πλαστικά εργαλεία κατασκευάζονται από πολυφαινυλοσουλφόνη. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα εργαλεία αντέχουν τυπική αποστείρωση με ατμό και ταχεία αποστείρωση με ατμό (flash).

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Αυτά τα εργαλεία ΔΕΝ παρέχονται αποστειρωμένα. Πριν από κάθε χρήση πρέπει να καθαρίζονται και να αποστειρώνονται καταλλήλως.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗΝ αποστειρώνετε εργαλεία με

οποιαδήποτε μέθοδο αποστείρωσης εκτός από τον ατμό. Ενδέχεται να προκύψει βλάβη σε ορισμένα αντικείμενα από τη χρήση άλλων μεθόδων αποστείρωσης.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Ο περιστροφέας πρέπει να αφαιρείται από τη λαβή μετά τη χρήση και πριν από τον καθαρισμό. Απαιτείται δύναμη μεγαλύτερη από τη δύναμη εισαγωγής για να αφαιρέσετε τον περιστροφέα από τη λαβή εργαλείου.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X εάν:

- η πρόθεση έχει υποστεί πτώση, βλάβη ή λάθος χειρισμό με οποιονδήποτε τρόπο,
- έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης,
- έχει σπάσει η σφραγίδα ανοίγματος συσκευασίας,
- η ετικέτα σειριακού αριθμού δεν αντιστοιχεί στο σειριακό αριθμό στην επισήμανση του περιέκτη.

9.1 Εκπαίδευση ιατρών

Δεν απαιτείται καμία ειδική εκπαίδευση για την εμφύτευση της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X. Οι τεχνικές για την εμφύτευση αυτής της πρόθεσης είναι παρόμοιες με εκείνες που χρησιμοποιούνται για οποιαδήποτε πρόθεση μηχανικής καρδιακής βαλβίδας.

9.2 Αποστείρωση και επαναποστείρωση

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X παρέχεται αποστειρωμένη. Μη χρησιμοποιήσετε τη βαλβίδα εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης της αποστείρωσης ή εάν, κατά την αφαίρεση από το εξωτερικό κουτί, υποστεί βλάβη ο περιέκτης της βαλβίδας ή σπάσει ο φραγμός στεριότητας. Καλέστε το τμήμα Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI και διευθετήστε την επιστροφή της βαλβίδας και την παραλαβή βαλβίδας αντικατάστασης.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Εάν κατά τη χειρουργική επέμβαση αφαιρεθεί η βαλβίδα από τον περιέκτη χωρίς να χρησιμοποιηθεί, δεν πρέπει να επανασυσκευαστεί και να επαναποστειρωθεί. Σε αυτή την περίπτωση, η βαλβίδα πρέπει να επιστραφεί στην On-XLTI. Καλέστε το τμήμα Εξυπηρέτησης πελατών για πληροφορίες προτού πραγματοποιήσετε οποιαδήποτε επιστροφή.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Μην επαναποστειρώνετε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X.

9.3 Οδηγίες χειρισμού και προετοιμασίας

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο χειρισμός της πρόθεσης πρέπει να πραγματοποιείται μόνο με τα εργαλεία προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X της On-XLTI. Κατά την επιλογή του μεγέθους βαλβίδας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετρητές προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X της On-XLTI. Άλλοι μετρητές ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιλογή ακατάλληλης βαλβίδας.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αποφεύγετε την επαφή με τις επιφάνειες άνθρακα της βαλβίδας όταν φοράτε γάντια ή με οποιαδήποτε μεταλλικά ή λειαντικά εργαλεία επειδή μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στην επιφάνεια της βαλβίδας που δεν φαίνεται δια γυμνού οφθαλμού, και η βλάβη αυτή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της δομικής δυσλειτουργίας της βαλβίδας, τη διαφυγή γλωχίνας ή τη δημιουργία εστίας για το σχηματισμό θρόμβου.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αποφεύγετε την πρόκληση βλάβης στην πρόθεση ασκώντας υπερβολική δύναμη στο στόμιο ή τις γλωχίνες της βαλβίδας.

Νοσηλεύτης/ια Διαδρόμου

1. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο εξωτερικό κουτί.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Εάν μια βαλβίδα είναι αχρησιμοποίητη, δεν έχει υποστεί βλάβη ο πλαστικός περιέκτης της και έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης της αποστείρωσης, η βαλβίδα θα πρέπει να επιστραφεί στην On-XLTI.

2. Αφαιρέστε τον περιέκτη βαλβίδας και τα εσώκλειστα συσκευασίας από το εξωτερικό κουτί. Ελέγξτε τον περιέκτη για βλάβη.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X εάν η πρόθεση έχει υποστεί πτώση, βλάβη ή λάθος χειρισμό με οποιονδήποτε τρόπο. Εάν βρεθεί οποιαδήποτε βλάβη, χρησιμοποιήστε μια άλλη βαλβίδα και διευθετήστε επιστροφή μέσω του τμήματος Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI.

3. Συμπληρώστε την κάρτα εγγραφής εμφυτεύματος με όσες περισσότερες λεπτομέρειες επιτρέπει η τοπική νομοθεσία και επιστρέψτε την το συντομότερο δυνατόν στην On-XLTI. Αυτό επιτρέπει την καταχώριση του ασθενούς στη βάση δεδομένων ιχνηλασιμότητας, η οποία μπορεί να είναι σημαντική για μελλοντικές ειδοποιήσεις αναφορικά με την βαλβίδα. Δώστε στον ασθενή την κάρτα καταχώρισης ασθενούς ή τοποθετήστε την στο αρχείο του ασθενούς.

4. Ανοίξτε τον εξωτερικό περιέκτη

Ανοίξτε με περιστροφή το σχεδιασμό συσκευασίας του εξωτερικού καπακιού: Περιστρέψτε το καπάκι αριστερόστροφα μέχρι να σταματήσει, και στη συνέχεια αναστηλώστε το καπάκι από τον περιέκτη (Εικόνα 7α).

Σχεδιασμός συσκευασίας καπακιού Tyvek® με αποκόλληση:

Πιάστε τη γωνία του γλωσσιδίου αποκόλλησης του καπακιού και τραβήξτε προς τα πίσω προς το κέντρο του περιέκτη (Εικόνα 8α). Συνεχίστε την αποκόλληση μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως το καπάκι.

5. Ο/η νοσηλεύτης/ια χειρουργείου μπορεί να αφαιρέσει τον αποστειρωμένο εσωτερικό περιέκτη από τον εξωτερικό περιέκτη ανασκλώνοντας απαλά το γλωσσίδι έλξης που είναι συνδεδεμένο στο επάνω μέρος του εσωτερικού περιέκτη (Εικόνα 7β ή Εικόνα 8β). Στη συνέχεια, ο εσωτερικός περιέκτης τοποθετείται στο δίσκο εργαλείων. Εναλλακτικά, ο εσωτερικός περιέκτης μπορεί να τοποθετηθεί στο στείρο πεδίο αναστρέφοντας απαλά τον εξωτερικό περιέκτη λίγο πάνω από το στείρο πεδίο (Εικόνα 7γ ή Εικόνα 8γ) και αφήνοντας τον εσωτερικό περιέκτη να γλιστρήσει επάνω στο στείρο πεδίο.

Νοσηλεύτης/ια χειρουργείου/Χειρουργός:

1. Ελέγξτε τη σφραγίδα ανοίγματος συσκευασίας του εσωτερικού περιέκτη.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X εάν έχει σπάσει η σφραγίδα ανοίγματος συσκευασίας. Εάν έχει σπάσει η σφραγίδα ανοίγματος συσκευασίας, χρησιμοποιήστε μια άλλη βαλβίδα και διευθετήστε την επιστροφή της μέσω του τμήματος Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI.

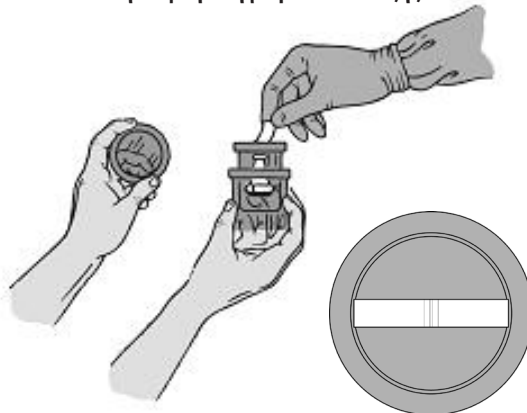
2. Ανοίξτε τον εσωτερικό περιέκτη περιστρέφοντας απαλά το καπάκι για να πιάσουν οι σφραγίδες ανοίγματος συσκευασίας (Εικόνα 9) και, στη συνέχεια, βγάλτε το καπάκι από τη βάση ανασκλώνοντας το.

Σχεδιασμός καπακιού αφαιρούμενο με περιστροφή

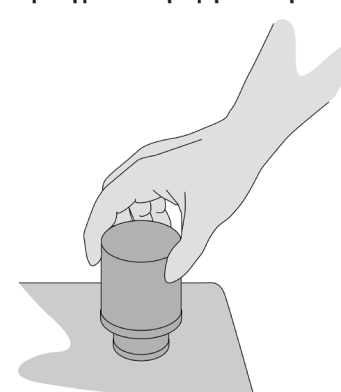
Εικόνα 7α: Εξωτερικό καπάκι αφαιρούμενο με περιστροφή



Εικόνα 7β. Αφαίρεση με γλωσσίδι έλξης...



Εικόνα 7γ. ...ή με αναστροφή σε στείρο πεδίο

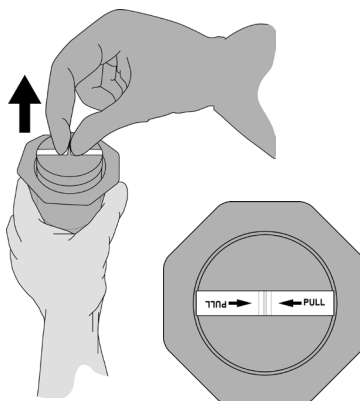


Σχεδιασμός καπακιού αφαιρούμενο με αποκόλληση

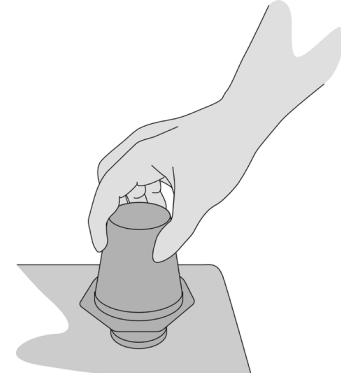
Εικόνα 8α: Εξωτερικό καπάκι αφαιρούμενο με αποκόλληση



Εικόνα 8β. Αφαίρεση με γλωσσίδι έλξης...



Εικόνα 8γ. ...ή με αναστροφή σε στείρο πεδίο



3. Πιάστε το άκρο λαβής εργαλείου μέσα στην υποδοχή της λαβής βαλβίδας μέχρι να κουμπώσει σταθερά στη θέση του (Εικόνα 10). Βγάλτε απαλά τη βαλβίδα από τον περιέκτη ανασκώνοντας και σύρετε την πλάκα λαβής βαλβίδας από τη λαβή βαλβίδας.

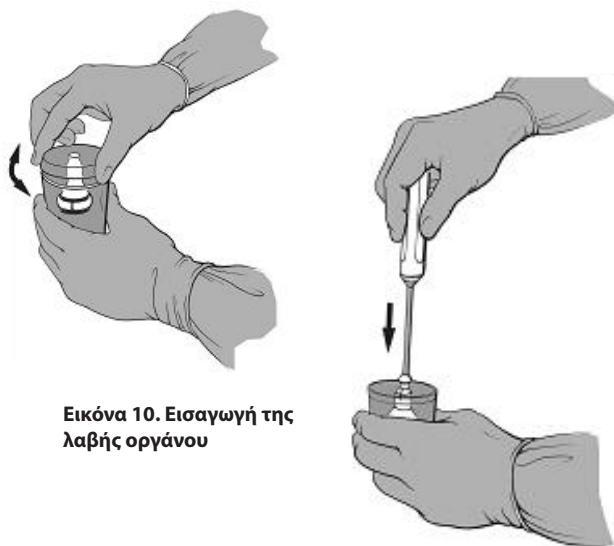
Πιάστε προσεκτικά το δακτύλιο συρραφής με το χέρι σας, στο οποίο φοράτε γάντι, πιάνοντας ελαφρά και περιστρέψτε απαλά τη λαβή εργαλείου προς οποιαδήποτε κατεύθυνση. Η βαλβίδα θα πρέπει να περιστρέφεται εύκολα μέσα στο δακτύλιο συρραφής. Σταματήστε τη δοκιμή περιστροφής με μια ένδειξη προσανατολισμού ευθυγραμμισμένη με τον άξονα περιστροφής.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X εάν δεν περιστρέφεται εύκολα η βαλβίδα. Χρησιμοποιήστε μια άλλη βαλβίδα και διευθετήστε επιστροφή μέσω του τμήματος Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI.

4. Ελέγξτε την ετικέτα σειριακού αριθμού σε σχέση με την επισήμανση στον εξωτερικό περιέκτη.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε την προσθετική καρδιακή βαλβίδα εάν η ετικέτα σειριακού αριθμού δεν αντιστοιχεί στην επισήμανση του περιέκτη. Χρησιμοποιήστε μια άλλη βαλβίδα και διευθετήστε επιστροφή μέσω του τμήματος Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI.

Εικόνα 9. Άνοιγμα του εξωτερικού περιέκτη



Εικόνα 10. Εισαγωγή της λαβής οργάνου

5. Αφαιρέστε την ετικέτα σειριακού αριθμού κόβοντας το ράμμα που την συγκρατεί στη βαλβίδα. Εάν θέλετε, η ετικέτα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έλεγχο στεριότητας με τυπικές τεχνικές καλλιέργειας αμέσως μετά την αφαίρεσή της.
6. Τώρα η βαλβίδα είναι έτοιμη για εμφύτευση. Για διευκόλυνση της τοποθέτησης κατά την εμφύτευση, το στέλεχος λαβής του εργαλείου μπορεί να καμφθεί πιάνοντας τα άκρα της λαβής και το στέλεχος, και κάμπτοντας στη συνέχεια. Αποφύγετε να πιάσετε τη βαλβίδα.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗ χρησιμοποιείτε τη βαλβίδα για μόχλευση κατά την κάμψη της λαβής του εργαλείου. Αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη βαλβίδα και να έχει ως αποτέλεσμα μηχανική αστοχία.

9.4 Εμφύτευση συσκευής

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Όλα τα παρελκόμενα εργαλεία πρέπει να καθαρίζονται και να αποστειρώνονται πριν από τη χρήση σύμφωνα με τις οδηγίες των εργαλείων.

Προσδιορισμός μεγέθους

Χρησιμοποιείτε μόνο μετρητές προσθετικών καρδιακών βαλβίδων On-X κατά τον προσδιορισμό του μεγέθους του δακτυλίου. Οι μετρητές περιέχουν κυλινδρικά, κωνικά άκρα και άκρα αορτικού αντιγράφου. Ανατρέξτε στον Πίνακα 2 για διευκόλυνση στην επιλογή μετρητή.

Οι κυλινδρικοί μετρητές αντιστοιχούν στις βαλβίδες μεγέθους 19 mm έως 25 mm. Οι κωνικοί μετρητές αντιστοιχούν στο μέγεθος βαλβίδας 27/29 mm και 31/33 mm. Αυτοί οι τύποι μετρητών μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για αορτικές όσο και για μιτροειδείς βαλβίδες.

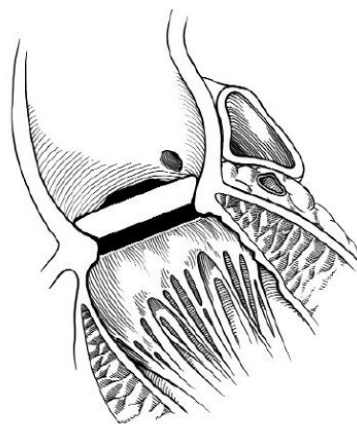
Το σωστό μέγεθος βαλβίδας προσδιορίζεται λαμβάνοντας μια άνετη, όχι σφιχτή, προσαρμογή του μετρητή μέσα στο δακτύλιο. Όταν βρεθεί μια άνετη προσαρμογή, το αντίστοιχο μέγεθος βαλβίδας επισημαίνεται από την ταυτοποίηση στη συσκευή προσδιορισμού μεγέθους. Οι μιτροειδείς προσθετικές καρδιακές βαλβίδες On-X Conform-X μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν η άνετη προσαρμογή προσδιορίζεται σε μέγεθος 25 και 33, ή ενδιάμεσο αυτών μεγέθους.

Οι μετρητές αορτικού αντιγράφου παρέχονται για όλα τα μεγέθη αορτικής βαλβίδας. Για αορτικές βαλβίδες μεγέθους 19 mm έως 25 mm, οι μετρητές αορτικού αντιγράφου χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιωθεί ότι η αορτική βαλβίδα μπορεί να εδράζεται κατάλληλα στο δακτύλιο και ότι παραμένουν μη αποφραγμένες οι στεφανιαίες αρτηρίες. Οι αορτικές βαλβίδες μεγέθους 19 mm έως 25 mm των τυπικών, Conform-X και ανατομικών διαμορφώσεων δακτυλίου συρραφής είναι σχεδιασμένες για να προσαρμόζονται μέσα στο δακτύλιο κατά την εμφύτευση έτσι ώστε το εκτεθειμένο αναχείλιωμα άνθρακα να κάθεται στο δακτύλιο και ο δακτύλιος συρραφής να βρίσκεται σε ενδο-υπερ-δακτύλια θέση (Εικόνα 11).

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗΝ προσδιορίζετε το μέγεθος του δακτυλίου συρραφής της αορτικής βαλβίδας μεγέθους 19 mm έως 25 mm για προσαρμογή μέσα στο δακτύλιο.

Οι αορτικές βαλβίδες μεγέθους 27/29 mm με τυπική, Conform-X και ανατομική διαμόρφωση δακτυλίου συρραφής είναι σχεδιασμένες για να τοποθετούνται σε ενδο-δακτύλια θέση και έχουν συσκευή προσδιορισμού μεγέθους αντιγράφου που μιμείται αυτή την τοποθέτηση.

Εικόνα 11. Οι αορτικοί μετρητές αντιγράφου επαληθεύουν την αορτική βαλβίδα



Όλες οι μιτροειδείς βαλβίδες, συμπεριλαμβανομένης της μιτροειδούς προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X Conform-X, είναι σχεδιασμένες για τοποθέτηση σε υπερ-δακτύλια θέση (Εικόνα 12).

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αποφεύγετε μεγαλύτερο μέγεθος βαλβίδας, επειδή αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παρεμβολή με τη λειτουργία της βαλβίδας.

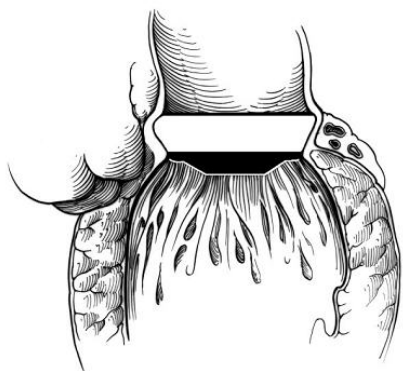
9.5 Τεχνικές συρραφής

Οι τεχνικές συρραφής ποικίλουν ανάλογα με τις προτιμήσεις του χειρουργού εμφύτευσης και της κατάστασης του ασθενούς. Η αορτική βαλβίδα είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε ο ιστός του δακτύλιου να εφάπτεται με το αναχειλίωμα του στομίου. Κατά γενική ομολογία των χειρουργών, η μη ανεστραμμένη διακοπτόμενη στρωματοειδής τεχνική συρραφής, με ή χωρίς σπληνία, παρέχει την καλύτερη προσαρμογή του δακτύλιου της βαλβίδας στην εξωτερική επιφάνεια του αναχειλώματος.

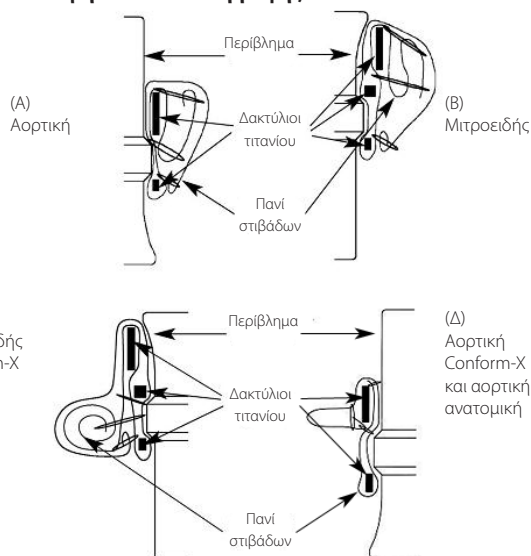
Οι μιτροειδείς βαλβίδες εμφυτεύονται γενικώς χρησιμοποιώντας τεχνική ανεστραμμένης στρωματοειδούς τεχνικής, με ή χωρίς σπληνία, παρόλο που χρησιμοποιούνται με επιτυχία και μη ανεστραμμένες τεχνικές συνεχούς συρραφής.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κατά την τοποθέτηση της βαλβίδας, βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχει υλικό συρραφής ή ανατομικές δομές που παρεμβαίνουν με την κίνηση των γλωχίνων. Η δυνατότητα περιστροφής της βαλβίδας μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποφυγή μη φυσιολογικής υπολειπόμενης παθολογίας που μπορεί να παρεμβληθεί στην κίνηση των γλωχίνων.

Εικόνα 12. Υπερ-δακτύλια τοποθέτηση βαλβίδας



Εικόνα 13. Διατομή δακτύλιου συρραφής



Τα ράμματα θα πρέπει να περάσουν μέσα από το μεσαίο σημείο του δακτύλιου συρραφής. Αυτό επιτρέπει στο δακτύλιο συρραφής να παραμείνει εύκαμπτος και να προσαρμοστεί στο δακτύλιο. Επίσης, εμποδίζει τη βελόνα συρραφής να έρθει σε επαφή με τους δακτύλιους τιτανίου που βρίσκονται μέσα στο δακτύλιο συρραφής (Εικόνα 13). Οι ενδείξεις προσανατολισμού στο δακτύλιο συρραφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποβοήθηση στην τοποθέτηση ραμμάτων.

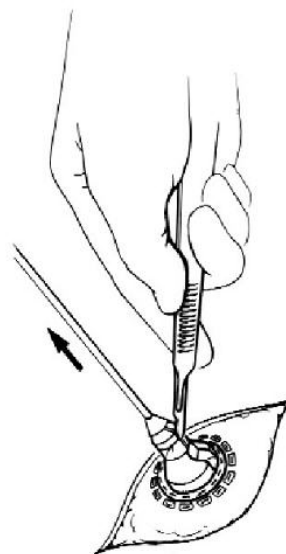
ΠΡΟΣΟΧΗ: Για τον ανατομικό δακτύλιο συρραφής, τα ράμματα στις τρεις συνενώσεις της βαλβίδας πρέπει να αντιστοιχούν στις τρεις ενδείξεις προσανατολισμού στο δακτύλιο συρραφής.

Όταν τοποθετηθούν όλα τα ράμματα, η βαλβίδα προωθείται στο δακτύλιο και κατηλώνονται τα ράμματα. Για αορτικές βαλβίδες, συνιστάται οι πρώτοι 3 κόμποι να δεθούν ισαπέχοντες μεταξύ τους και στο μέσο μεταξύ των συνενώσεων για να σταθεροποιηθεί η βαλβίδα στο δακτύλιο. Η λαβή αφαιρείται από τη βαλβίδα κόβοντας προσεκτικά το ράμμα συγκράτησης όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 14, και ανασηκώνοντας, στη συνέχεια, απαλά τη λαβή βαλβίδας με τη λαβή έξω από τη βαλβίδα.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΜΗΝ επιχειρήσετε να εισαγάγετε ξανά τη λαβή βαλβίδας μέσα στη βαλβίδα αφού την αφαιρέσετε. Οι αορτικές και μιτροειδείς βαλβίδες χρησιμοποιούν μονοκατευθυντικές λαβές βαλβίδας ειδικές για κάθε τύπο βαλβίδας. (Εικόνα 2.)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Οι κόμποι των ραμμάτων θα πρέπει να κόβονται κοντοί για να αποφεύγεται ενδεχόμενη παρεμβολή με την κίνηση των γλωχίνων.

Εικόνα 14. Αφαίρεση της λαβής βαλβίδας



9.6 Αξιολόγηση κίνησης γλωχίνων και περιστροφή βαλβίδας

Δοκιμή κίνησης γλωχίνων

Μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας, πρέπει να δοκιμαστεί η ελεύθερη κίνηση των γλωχίνων. Για να δοκιμάσετε την κινητικότητα των γλωχίνων, χρησιμοποιήστε τον ανιχνευτή κίνησης του περιστροφέα ή τον ανιχνευτή κίνησης γλωχίνων για να μετακινήσετε απαλά τις γλωχίνες και να επαληθεύσετε ότι ανοίγουν και κλείνουν ελεύθερα.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Δοκιμάστε την κινητικότητα των γλωχίνων μόνο με τον ανιχνευτή κίνησης γλωχίνων On-X της On-XLT1 ή με τον ανιχνευτή κίνησης γλωχίνων στο άκρο του περιστροφέα.

Περιστροφή

Εάν δεν κινούνται ελεύθερα οι γλωχίνες, περιστρέψτε απαλά τη βαλβίδα σε οποιαδήποτε κατεύθυνση μέχρι να φθάσει σε μια θέση όπου δεν εμφανίζεται παρεμβολή στις γλωχίνες.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Μην επιχειρήσετε να περιστρέψετε τη βαλβίδα εάν αντιμετωπίσετε σημαντική αντίσταση στην περιστροφή. Η δύναμη περιστροφής που απαιτείται για να περιστραφεί η βαλβίδα επί τόπου θα πρέπει να είναι περίπου ίδια με εκείνη που απαιτείται όταν δοκιμάζετε την περιστροφή πριν την εμφύτευση. Εάν απαιτείται σημαντικά μεγαλύτερη δύναμη περιστροφής για την περιστροφή, σταματήστε την προσπάθεια περιστροφής. Εάν απαιτείται περιστροφή και δεν μπορεί να εκτελεστεί, αφαιρέστε τη βαλβίδα.

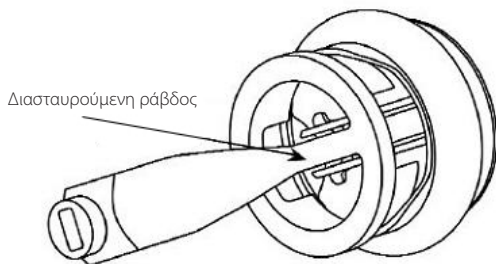
Ο περιστροφέας μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τη συνδεδεμένη λαβή εργαλείου. Αν απαιτείται, συνδέστε τη λαβή εργαλείου στον περιστροφέα εισάγοντας την άκρη της λαβής εργαλείου μέσα στην υποδοχή στο άκρο της λαβής περιστροφέα μέχρι να κουμπώσει σταθερά στη θέση της.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Χρησιμοποιήστε μόνο τον περιστροφέα On-X της On-XLTI για να περιστρέψετε τη βαλβίδα επί τόπου. Χρησιμοποιήστε μόνο τον περιστροφέα του αντίστοιχου μεγέθους. Εάν χρησιμοποιήσετε περιστροφέα λάθος μεγέθους ενδέχεται να προκληθεί βλάβη στη βαλβίδα.

Με τον ανιχνευτή κίνησης γλωχίνων περιστροφέα μεταξύ των γλωχίνων και τη διασταυρούμενη ράβδο ευθυγραμμισμένη με τον άξονα περιστροφής της γλωχίνας της βαλβίδας, εισαγάγετε προσεκτικά τον περιστροφέα βαλβίδας μέσα στη βαλβίδα μέχρι να εδράσει εύκολα στη θέση του (Εικόνα 15).

ΠΡΟΣΟΧΗ: Δεν θα πρέπει να αντιμετωπίσετε αντίσταση κατά την εισαγωγή του περιστροφέα. Εάν αντιμετωπίσετε αντίσταση, σταματήστε, αφαιρέστε και ευθυγραμμίστε ξανά τον περιστροφέα προτού επιχειρήσετε να τον εισαγάγετε ξανά.

Δοκιμάστε ξανά την κίνηση των γλωχίνων μετά την περιστροφή. Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί ελεύθερη κίνηση των γλωχίνων, αφαιρέστε τη βαλβίδα.

Εικόνα 15. Εισαγωγή περιστροφέα βαλβίδας**9.7 Προσανατολισμός της βαλβίδας****Αορτική:**

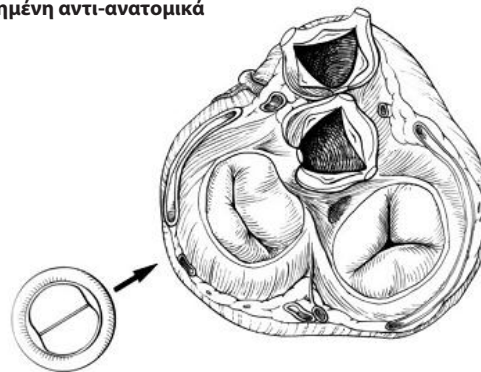
Βάσει των κλινικών μελετών, δεν υπάρχει προτιμώμενος προσανατολισμός για τις αορτικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες On-X με την τυπική, Conform-X ή ανατομική διαμόρφωση δακτυλίου συρραφής.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Μετά την εμφύτευση της βαλβίδας, επιβεβαιώστε οπτικά ότι τα στεφανιαία στόμια είναι ελεύθερα από δυναμική παρεμβολή.

Μιτροειδής:

Η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι ο άξονας περιστροφής της μιτροειδούς βαλβίδας θα πρέπει να τοποθετηθεί αντι-ανατομικά. Ανατρέξτε στην Εικόνα 16.

Εικόνα 16. Άξονας περιστροφής της μιτροειδούς βαλβίδας που είναι τοποθετημένη αντι-ανατομικά



Μιτροειδής τυπική και Conform-X

10. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**10.1 Συμβατότητα με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI)**

*Σημείωση: Τα παρακάτω ευρήματα MRI ισχύουν για όλα τα μεγέθη προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X και όλες τις διαμορφώσεις δακτυλίων συρραφής.

Ασφάλεια MR υπό όρους:

Η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X, η πρόθεση μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας Conform-X, μεγέθους 25-33*, προσδιορίστηκε ότι είναι ασφαλής υπό όρους στο μαγνητικό συντονισμό σύμφωνα με την ορολογία της American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Προσδιορισμός: F2503-08. Τυπική πρακτική για επισήμανση ιατρικών συσκευών και άλλων ειδών για ασφάλεια στο περιβάλλον μαγνητικού συντονισμού. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Μη κλινικές δοκιμές κατέδειξαν ότι η πρόθεση μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας On-X Conform-X, μεγέθους 25-33, είναι ασφαλής υπό όρους στον μαγνητικό συντονισμό. Ένας ασθενής με αυτή τη συσκευή μπορεί να υποβληθεί σε σάρωση με ασφάλεια αμέσως μετά την τοποθέτηση υπό τις ακόλουθες συνθήκες:

Στατικό μαγνητικό πεδίο:

- Στατικό μαγνητικό πεδίο 3 Tesla ή χαμηλότερο
- Μαγνητικό πεδίο μέγιστης χωρικής διαβάθμισης 720-Gauss/cm ή χαμηλότερο

Θερμότητα που σχετίζεται με το MRI:

Σε μη κλινικές εξετάσεις, η προσθετική καρδιακή βαλβίδα On-X, η πρόθεση μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας Conform-X, μέγεθος 25-33, παρήγαγε την ακόλουθη αύξηση θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια μαγνητικής τομογραφίας που εκτελέστηκε για 15 λεπτά σάρωσης (δηλ. ανά παλμική ακολουθία) στο σύστημα MR 3 Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, Λογισμικό 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Υψηλότερη μεταβολή θερμοκρασίας +1,6 °C

Συνεπώς, τα πειράματα θερμότητας που σχετίζονται με τη μαγνητική τομογραφία για την πρόθεση μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας On-X Conform-X, μεγέθους 25-33, στα 3 Tesla, χρησιμοποιώντας πηνίο σώματος ραδιοσυχνότητας πομπού/δέκτη σε σύστημα μαγνητικού συντονισμού που αναφέρει μέσο όρο SAR πλήρους σώματος 2,9 W/kg (δηλ. συσχετισμένο με μέση τιμή πλήρους σώματος 2,7 W/kg μετρημένη με θερμοδομετρία), υπέδειξε ότι η μεγαλύτερη τιμή θερμότητας που προέκυψε σε αυτές τις συγκεκριμένες συνθήκες ήταν ίση ή μικρότερη από +1,6 °C.

Πληροφορίες τεχνουργμάτων:

Η ποιότητα εικόνας μαγνητικού συντονισμού μπορεί να υποβαθμιστεί εάν η περιοχή ενδιαφέροντος είναι η ίδια ακριβώς περιοχή ή σχετικά κοντά με τη θέση της πρόθεσης μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας On-X Conform-X, μεγέθους 25-33. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται βελτιστοποίηση των παραμέτρων απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ως αντιστάθμιση για την παρουσία αυτής της συσκευής.

Παλμική ακολουθία	Μέγεθος κενού σήματος (mm ²)	Προσανατολισμός πεδίου
T1-SE	1.090	Παράλληλος
T1-SE	686	Κατακόρυφος
GRE	1.478	Παράλληλος
GRE	1.014	Κατακόρυφος

10.2 Επιστροφές προϊόντων

Για την επιστροφή οποιουδήποτε προϊόντος απαιτείται προηγούμενη εξουσιοδότηση από το τμήμα Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI. Για οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τη βαλβίδα ή για εξουσιοδότηση επιστροφής, επικοινωνήστε με το τμήμα Εξυπηρέτησης πελατών.

Αδειοδότηση σύμφωνα με τους αριθμούς διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ΗΠΑ 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· Αρ. σειράς 09/010,449 επιτρέπεται· Αριθμός σειράς 09/224,816 επιτρέπεται· εκκρεμούν και άλλες άδειες και διπλώματα ευρεσιτεχνίας.

11. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ**11.1 Καταχώριση ασθενούς**

Σε κάθε συσκευασία βαλβίδας υπάρχει μια Κάρτα Καταχώρισης Ασθενούς και μια Κάρτα Εγγραφής Εμφυτεύματος. Η On-XLTI ζητά να συμπληρώνεται αμέσως η Κάρτα εγγραφής εμφυτεύματος και να αποστέλλεται το αντίγραφο ταχυδρόμησης στο τμήμα Εξυπηρέτησης πελατών της On-XLTI. Για πολλαπλά εμφυτεύματα βαλβίδας, συμπληρώστε μια κάρτα για κάθε βαλβίδα. Η On-XLTI θα χρησιμοποιήσει αυτά τα δεδομένα για σκοπούς ειδοποίησης και για να βοηθήσει την ανανέωση αποθεμάτων του νοσοκομείου. Όλες οι πληροφορίες ασθενών παραμένουν αυστηρά εμπιστευτικές και η κοινοποίηση πληροφοριών που ταυτοποιούν τον ασθενή μπορεί να απορριφθεί εάν επιτρέπεται από το νόμο.

11.2 Κάρτα καταχώρισης ασθενούς

Η Κάρτα Καταχώρισης Ασθενούς παρέχεται με την πρόθεση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμπληρώσουν την κάρτα και να την φέρουν πάντα μαζί τους.

11.3 Φυλλάδιο πληροφόρησης ασθενούς

Η On-XLTI διαθέτει ένα φυλλάδιο πληροφόρησης ασθενούς το οποίο μπορεί ο ιατρός να επιλέξει να παράχει στον ασθενή πριν από το εξιτήριο. Αντίγραφα του φυλλαδίου αυτού διατίθενται από τον αντιπρόσωπο πωλήσεων της On-XLTI εφόσον ζητηθούν.

12. ΑΠΟΠΟΙΗΣΗ ΕΓΓΥΗΣΕΩΝ

Λόγω των επιπλοκών που αναγράφονται παραπάνω, οι οποίες μπορεί να προκύψουν με τη χρήση οποιασδήποτε πρόθεσης καρδιακής βαλβίδας και των πιθανοτήτων βλάβης, που σημειώνονται επίσης παραπάνω, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εμφύτευση, η On-XLTI εγγυάται μόνο ότι το προϊόν θα συμμορφώνεται με τις τυπικές προδιαγραφές της On-XLTI. Δεν παρέχεται καμία άλλη εγγύηση από την On-XLTI αναφορικά με τη λειτουργία του προϊόντος κατά τη χρήση και η On-XLTI δεν αναλαμβάνει καμία απολύτως ευθύνη σχετικά με τα αποτελέσματα της χρήσης αυτού του προϊόντος. Ο αγοραστής αναλαμβάνει πλήρως την ευθύνη για τη χρήση του προϊόντος. Η On-XLTI αποποιείται κάθε άλλης εγγύησης, σε σχέση με το προϊόν, είτε ρητή είτε συνεπαγόμενη, που συμπεριλαμβάνει, χωρίς περιορισμό, εκείνες που σχετίζονται με την εμπνευστικότητα ή καταλληλότητα του προϊόντος για συγκεκριμένο σκοπό. Η On-XLTI δεν θα είναι υπεύθυνη για καμία άμεση, ειδική, επακόλουθη ή παρεπόμενη απώλεια, βλάβη ή δαπάνη που σχετίζεται με τη χρήση του προϊόντος. Κανένα πρόσωπο δεν έχει την εξουσία να μεταβάλλει οποιαδήποτε από αυτές τις προϋποθέσεις ή να δεσμεύσει την On-XLTI με οποιαδήποτε πρόσθετη ευθύνη ή εγγύηση σε σχέση με τη χρήση του προϊόντος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Κλινικές πληροφορίες που απαιτούνται από την FDA (ΗΠΑ)

1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στην ευρωπαϊκή μελέτη πριν από τη διάθεση στην αγορά, εμφυτεύτηκαν συνολικά 184 αορτικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες On-X σε 184 ασθενείς σε 11 κέντρα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 2,2 έτη (με εύρος από 0 έως 4,0 έτη) με συνολικό αριθμό 411,8 ετών ασθενούς. Στη μιτροειδή θέση εμφυτεύτηκαν 229 βαλβίδες σε 229 ασθενείς σε 16 κέντρα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 1,8 έτη (με εύρος από 0 έως 4,5 έτη) με συνολικό αριθμό 417,9 ετών ασθενούς.

Στους αορτικούς ασθενείς προέκυψαν συνολικά 7 θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης και 2 από αυτούς χαρακτηρίστηκαν ως σχετικοί με τη βαλβίδα. Τα αίτια των θανάτων που σχετιζόνταν με την αορτική βαλβίδα ήταν πρώιμη θρομβοεμβολή (1 ασθενής) και αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος (1 ασθενής). Στους ασθενείς μιτροειδούς βαλβίδας, προέκυψαν συνολικά 18 θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης και 3 από αυτούς χαρακτηρίστηκαν ως σχετικοί με τη βαλβίδα. Τα αίτια των θανάτων που σχετιζόνταν με τη μιτροειδή βαλβίδα ήταν πρώιμη, ανεξέλεγκτη αιμορραγία (1 ασθενής) και αιφνίδιος, ανεξήγητος θάνατος (2 ασθενείς).

1.1 Παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην κλινική μελέτη αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αναφέρεται στους Πίνακες 3 και 4.

2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

2.1 Μελέτες πριν από τη διάθεση στην αγορά

Οι κλινικές μελέτες πριν τη διάθεση στην αγορά της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X σχεδιάστηκαν για να μελετηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βαλβίδας στην αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας. Ασθενείς που απαιτούσαν μεμονωμένη αντικατάσταση αορτικής καρδιακής βαλβίδας εγγράφηκαν από το 1996 έως το 2000 σε 11 κέντρα σε μια διεθνή, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη προοπτικής με αναδρομικούς μάρτυρες. Ασθενείς που χρειαζόνταν μεμονωμένη αντικατάσταση μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας εγγράφηκαν από το 1996 έως το 2001 σε 16 κέντρα σε μια διεθνή, πολυκεντρική, προοπτική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη με αναδρομικούς μάρτυρες.

Η αορτική κοόρτη συμπεριλάμβανε 184 ασθενείς (121 άνδρες, 63 γυναίκες), ηλικίας από 20 έως 80 ετών (μέσος 60,2 ετών). Ο σωρευτικός χρόνος παρακολούθησης ήταν 411,8 έτη ασθενούς με μέσο χρόνο παρακολούθησης 2,2 έτη (TA = 0,8 έτη, εύρος = 0 έως 4,0 έτη). Η μιτροειδής κοόρτη συμπεριλάμβανε 229 ασθενείς (86 άνδρες, 143 γυναίκες), ηλικίας από 21 έως 78 έτη (μέσος 59,2 έτη). Ο σωρευτικός χρόνος παρακολούθησης ήταν 417,9 έτη ασθενούς με μέσο χρόνο παρακολούθησης 1,8 έτη (TA = 1,3 έτη, εύρος = 0 έως 4,5 έτη). Οι πίνακες 5 και 6 παρουσιάζουν τα προεχειρητικά και χειρουργικά δημογραφικά των ασθενών. Το Διάγραμμα 1 εμφανίζει τον αριθμό ασθενών με εμφύτευμα έναντι της διάρκειας της παρακολούθησης. Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τις πληροφορίες εμφυτεύματος ανά μέγεθος βαλβίδας, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα και του αριθμού ετών ασθενούς.

Τα τελικά σημεία ασφάλειας που αποτυπώθηκαν στις μελέτες ήταν οι επιπλοκές. Χρησιμοποιήθηκαν αναλύσεις αίματος για να επιβεβαιωθεί η απουσία ή παρουσία ορισμένων επιπλοκών. Αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια παρέχονται στους Πίνακες 3 και 4. Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η ταξινόμηση της New York Heart Association (NYHA) και η ηχοκαρδιογραφικές αξιολογήσεις. Τα δεδομένα NYHA και τα αιματολογικά δεδομένα λήφθηκαν προεχειρητικά, ενδοχειρουργικά και μετεχειρητικά στους 3 έως 6 μήνες, στο ένα έτος και ετησίως εφεξής. Τα αιμοδυναμικά δεδομένα λήφθηκαν κατά το εξιτήριο και στο ένα έτος. Οι Πίνακες 8 και 9 παρουσιάζουν αυτά τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας.

2.2 Μελέτη μετά από τη διάθεση στην αγορά αντιπηκτικής θεραπείας χαμηλότερου στόχου

Η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη προοπτικής αντιπηκτικής θεραπείας On-X (PROACT) σχεδιάστηκε για να αξιολογηθεί εάν είναι ασφαλής και αποτελεσματική η αντιμετώπιση των ασθενών που έχουν λάβει εμφύτευμα προσθετικής καρδιακής βαλβίδας On-X με λιγότερο επιθετική αντιπηκτική θεραπεία από την τρέχουσα σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών του American College of Cardiology/ American Heart Association (Αμερικανικός Σύλλογος Καρδιολογίας/ Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας) (ACC/AHA) ή του American College of Chest Physicians (Αμερικανικός Σύλλογος Ιατρών Θώρακα) (ACCP) για ασθενείς που λαμβάνουν διγλώχινα μηχανική πρόθεση βαλβίδας. Η πρώτη ομάδα για την ολοκλήρωση εγγραφών και ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθεί η τυπική αντιπηκτική θεραπεία έναντι του στόχου του διεθνούς λόγου κανονικοποίησης (INR) που ανέρχεται σε 1,5 έως 2,0 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για τους οποίους απαιτείται αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (AVR).

Σχεδιασμός μελέτης και επιλογή ασθενών

Το σκέλος AVR υψηλού κινδύνου της μελέτης PROACT ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, μη τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που συνέκρινε τις εκβάσεις μετά από AVR με τη βαλβίδα On-X. Ήταν μια πολυκεντρική δοκιμή που αποτελούνταν από 36 κέντρα στη Βόρεια Αμερική, από τα οποία 35 κέντρα βρίσκονταν στις Ηνωμένες Πολιτείες και 1 στον Καναδά. Σε αυτή την ομάδα συμπεριλήφθηκαν συνολικά 425 ασθενείς για AVR με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης βαλβίδας και θρομβοεμβολής. Οι εγγραφές ξεκίνησαν τον Ιούνιο του 2006 και ολοκληρώθηκαν για την ομάδα AVR υψηλού κινδύνου τον Οκτώβριο 2009. Για αυτή την αναφορά υπήρχαν διαθέσιμα τα δεδομένα παρακολούθησης μέχρι την 1η Σεπτεμβρίου 2014. Τα κύρια τελικά σημεία ήταν τα ποσοστά θρόμβωσης βαλβίδας, θρομβοεμβολής, αιμορραγίας, επαναληπτικής επέμβασης, εκφύτευσης και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και αιτίες σχετικές με τη βαλβίδα, όπως ορίζονται στις κατευθυντήριες οδηγίες του Society of Thoracic Surgeons/ American Association for Thoracic Surgery (Ένωση Χειρουργών Θώρακα/Αμερικανική Ένωση Χειρουργικών Θώρακα) (STS/AATS) για τις μελέτες περί βαλβίδων. Θα αξιολογούνταν η μη κατωτερότητα μεταξύ των 2 ομάδων, χρησιμοποιώντας τα σύνθετα αποτελέσματα του ποσοστού θρόμβωσης βαλβίδας, θρομβοεμβολής και αιμορραγίας και ένα περιθώριο μη κατωτερότητας, 1,5% (απόλυτο). Η εκτίμηση του μεγέθους δείγματος προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας μια μονόπλευρη εξέταση αναλογίας με σφάλμα τύπου I 0,05 και δύναμη 80% για την εξέταση της υπόθεσης μη κατωτερότητας.

Κριτήρια ένταξης ασθενών

Τα κριτήρια ένταξης ασθενών ήταν τα εξής:

1. Ασθενείς με κλινική ένδειξη για μεμονωμένη AVR
2. Ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις, οι οποίες εντάσσουν τον ασθενή στην ομάδα «υψηλού κινδύνου»: χρόνια κολπική μαρμαρυγή, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <30%, διογκωμένος αριστερός κόλπος με διάμετρο >50 mm, αυθόρμητες ηχοκαρδιογραφικές αντιθέσεις στον αριστερό κόλπο, αγγειακές παθολογικές ενδείξεις, νευρολογικά συμβάματα, υπερπηκτικότητα (ορίζεται παρακάτω), ανεύρυσμα αριστερής ή δεξιάς κοιλίας, έλλειψη απόκρισης αιμοπεταλίων στην ασπιρίνη ή στην κλοπιδογρέλη και γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνων.
3. Επιτρεπόταν συνακόλουθη χειρουργική επέμβαση καρδιάς, που περιλαμβάνει μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας, επιδιόρθωση μιτροειδούς ή τριγλώχινης βαλβίδας, αντικατάσταση ανιούσας αορτής και διαδικασία Maze.
4. Ενήλικοι ασθενείς (ηλικίας 18 ετών τουλάχιστον)

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού ασθενών ήταν τα εξής:

1. Δεξιά αντικατάσταση βαλβίδας
2. Διπλή (αορτική και μιτροειδής) αντικατάσταση βαλβίδας
3. Ασθενείς με ενεργή ενδοκαρδίτιδα κατά το χρόνο εμφύτευσης
4. Προηγούμενο επιβεβαιωμένο ή υποπτευόμενο θρομβοεμβολικό σύμβαμα ή θρομβοφλεβίτιδα που προέκυψε ή επιλύθηκε μέσα στο τελευταίο έτος πριν από την εγγραφή
5. Ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εκτάκτου ανάγκης

Η υπερπηκτικότητα στους ασθενείς AVR ορίστηκε με τις ακόλουθες εξετάσεις αίματος, οι οποίες διενεργήθηκαν προεγχειρητικά και πριν από την έναρξη της θεραπείας βαρφαρίνης: ενεργοποιημένη αντίσταση στην πρωτεΐνη C (μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden), μετάλλαξη προθρομβίνης, δραστηριότητα αντιθρομβίνης III, δραστηριότητα πρωτεΐνης C, δραστηριότητα πρωτεΐνης S, δραστηριότητα παράγοντα VIII και χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Η αντίσταση στην ασπιρίνη ή την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς AVR ορίστηκε από τα αποτελέσματα των κλινικών εργαστηριακών εξετάσεων: 11-διυδρο-θρομβοξάνη B2 ούρων (αργότερα άλλαξε σε θρομβοξάνη A2 αίματος) για την ασπιρίνη και αναστολή του P2Y12 για την κλοπιδογρέλη.

Τυχοποίηση σε ομάδες εξέτασης και ελέγχου

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη ρουτίνας με στόχο INR 2,0 έως 3,0, καθώς και ασπιρίνη 81 mg καθημερινά για τους πρώτους 3 μήνες μετεγχειρητικά. Μετά από 90 ημέρες μετεγχειρητικά, διενεργήθηκε τυχοποίηση χρησιμοποιώντας έναν τυπικό αλγόριθμο τυχοποίησης Merzenne Twister μέσω μιας ηλεκτρονικής μονάδας τυχοποίησης.

Ομάδα εξέτασης: Για τους πρώτους 3 μήνες μετεγχειρητικά, χρησιμοποιήθηκε βαρφαρίνη με στόχο INR 2,0 έως 3,0 με ασπιρίνη σε δοσολογία 81 mg/ημέρα. Μετά από 3 μήνες, η δόση της βαρφαρίνης μειώθηκε σε στόχο INR 1,5 έως 2,0, με ασπιρίνη 81 mg/ημέρα.

Ομάδα ελέγχου: Μετεγχειρητικά, χρησιμοποιήθηκε βαρφαρίνη με στόχο INR 2,0 έως 3,0 με ασπιρίνη 81 mg/ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Οποιοσδήποτε ασθενής στην ομάδα εξέτασης, ο οποίος αντιμετώπισε σύμβαμα θρομβοεμβολής υποβλήθηκε σε ανασυνδυασμό σε τυπική αντιπηκτική θεραπεία (INR, 2,0 - 3,0 και ασπιρίνη 81 mg/ημέρα), παρόλο που τέτοιοι ασθενείς παρέμειναν στην ομάδα εξέτασης με πρόθεση θεραπείας.

Κύρια τελικά σημεία

Στα κύρια τελικά σημεία συμπεριλαμβάνονται μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια, παροδική ισχαιμική προσβολή (ΤΙΑ), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική θρομβοεμβολή, θρόμβωση βαλβίδας, σύνθεση αυτών των επεισοδίων, επαναληπτική επέμβαση, εκφύτευση και θνησιμότητα κάθε αιτίας και σχετικής με τη βαλβίδα.

Δευτερεύοντα τελικά σημεία

Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία συμπεριλαμβάνεται ενδοκαρδίτιδα, αιμόλυση, αιμολυτική αναιμία, παραβαλβιδική διαρροή, δομική και μη δομική δυσλειτουργία, μετεγχειρητική λειτουργική κατηγορία New York Heart Association και ηχοκαρδιογραφική αιμοδυναμική (διαβάθμιση αιχμής, μέση διαβάθμιση, αποτελεσματική περιοχή στομίου και βαλβιδική παλινδρόμηση).

Χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης

Η παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε με κατ' ιδίαν επισκέψεις στα κέντρα μελέτης στους 3 μήνες, 6 μήνες και 1 έτος από την επέμβαση και εφεξής ετησίως για 2 έως 5, και μέχρι 8 έτη μετεγχειρητικά, ώστε να προκύψουν τα απαραίτητα 800 έτη ασθενούς παρακολούθησης που απαιτούνται από την FDA. Κατά τη διάρκεια αυτών των επισκέψεων εκτελέστηκαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή ηχοκαρδιογραφήματα, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και τις κλινικές ενδείξεις. Η παρακολούθηση όλων των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία βαρφαρίνης πραγματοποιήθηκε με εβδομαδιαία εξέταση INR στο σπίτι, μέσω κεντρικής τηλεφωνικής ή ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων. Η περίοδος παρακολούθησης ολοκληρώθηκε την 1η Σεπτεμβρίου 2014 σε 98% των ασθενών.

Διαχείριση INR

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ένα οικιακό μόνιτορ INR κατά την τυχοποίηση. Ο έλεγχος INR διατηρήθηκε χρησιμοποιώντας εβδομαδιαία εξέταση στο σπίτι, με προσαρμογές της δόσης βαρφαρίνης, οι οποίες πραγματοποιούνταν από τα κλινικά κέντρα για να ελαχιστοποιείται η διακύμανση INR και να μεγιστοποιείται ο χρόνος στο εύρος στόχο του INR. Η συμμόρφωση με την παρακολούθηση στο σπίτι προσδιορίστηκε από τη συχνότητα των εξετάσεων που διεξάγονταν μηνιαίως.

Στατιστική ανάλυση

Η περιγραφική στατιστική, που περιλαμβάνει το μέσο και την τυπική απόκλιση, αναφέρθηκε για τις αριθμητικές μετρήσεις. Πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εκείνες που προέκυψαν πριν από την τυχοποίηση και υπολογίστηκαν ως ποσοστά. Τα γραμμικοποιημένα ποσοστά όψιμων (μετά την τυχοποίηση) ανεπιθύμητων ενεργειών σε %/έτος ασθενούς (pt-yr) υπολογίστηκαν με βάση τον πληθυσμό ασφαλείας, συμπεριλαμβανομένων όλων των ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου μελέτης. Οι καμπύλες πίνακα επιβίωσης Kaplan-Meier υπολογίστηκαν για τα δεδομένα του χρόνου μέχρι το επεισόδιο, από το σημείο τυχοποίησης μέχρι το πρώτο επεισόδιο. Οι αναλύσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό Statistical Analysis Systems, έκδοση 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Ιούνιο 2006 έως τον Οκτώβριο 2009, εγγράφηκαν 425 ασθενείς στο σκέλος AVR υψηλού κινδύνου της δοκιμής PROACT. Από αυτούς τους 425 ασθενείς, 185 τυχοποιήθηκαν μετά από 3 μήνες μετεγχειρητικά στην ομάδα εξέτασης και 190 τυχοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Ο μέσος όρος διάρκειας της περιόδου παρακολούθησης ήταν 3,82 έτη μέχρι την 1η Σεπτεμβρίου 2014 (878,6 pt-yrs για την ομάδα ελέγχου και 766,2 pt-yrs για την ομάδα

εξέτασης). Οι υπόλοιποι 50 ασθενείς αποσύρθηκαν από τη δοκιμή πριν από την τυχαιοποίηση για τους παρακάτω λόγους: θάνατος (n = 8), αποκλεισμός λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με το πρωτόκολλο (n = 10), εκτέλεση διαφορετικής ή καθόλου επέμβασης (n = 14), αποχώρηση από τον ασθενή ή τον ιατρό (n = 11), αποκλεισμός λόγω κριτηρίου πρωτοκόλλου (n = 3), εκφύτευση (n = 1) και απουσία κατά την παρακολούθηση (n = 3). Η μέση ηλικία κατά την επέμβαση ήταν $55,8 \pm 12,0$ έτη (εύρος, 22 - 85) για την ομάδα ελέγχου και $54,1 \pm 13,0$ έτη (εύρος, 20 - 83) για την ομάδα εξέτασης (p = 0,187). Στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα εξέτασης, 81% και 80% των ασθενών ήταν άνδρες, αντίστοιχα (p = 0,898).

Οι συγκρίσεις μεταξύ των 2 ομάδων για παθολογικά χαρακτηριστικά φυσικών βαλβίδων, αλλοίωση βαλβίδας, προεγχειρητική λειτουργική ταξινόμηση New York Heart Association, κλινικούς παράγοντες κινδύνου και μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων αναγράφονται στον Πίνακα 10. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι παρουσίασαν ελάχιστη συμμόρφωση εάν η συχνότητα εξέτασης ήταν τουλάχιστον δύο φορές μηνιαίως, περίπου διπλάσια συχνότητα από τη συμβατική παρακολούθηση INR στα εξωτερικά ιατρεία. Οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι παρουσίασαν πλήρη συμμόρφωση εάν η συχνότητα εξέτασης ήταν 2 - 3 φορές μηνιαίως. Η ιδανική παρακολούθηση στο σπίτι θα είχε σαν αποτέλεσμα μέσο όρο διαστήματος μεταξύ εξετάσεων 7 ημερών. Στην παρούσα μελέτη, ο μέσος όρος διαστήματος μεταξύ εξετάσεων ήταν 9 ημέρες και στις δύο ομάδες. Περισσότεροι από 80% των ασθενών παρουσίασαν ελάχιστη συμμόρφωση με τις διαδικασίες παρακολούθησης στο σπίτι, >20% παρουσίασαν ιδανική συμμόρφωση και 96% όλων των ασθενών επιχείρησαν να διενεργήσουν την εξέταση στο σπίτι τουλάχιστον μία φορά. Τέλος, 4% των ασθενών αρνήθηκαν εντελώς την παρακολούθηση INR στο σπίτι και παρακολουθούνταν από τους τοπικούς ιατρούς τους σε επισκέψεις στην κλινική. Ο μέσος INR ήταν $1,89 \pm 0,49$ (διάμεσος 1,80) για τους ασθενείς εξέτασης (στόχος, 1,5 - 2,0) και $2,50 \pm 0,63$ (διάμεσος 2,40) για τους ασθενείς ελέγχου (στόχος, 2,0 - 3,0).

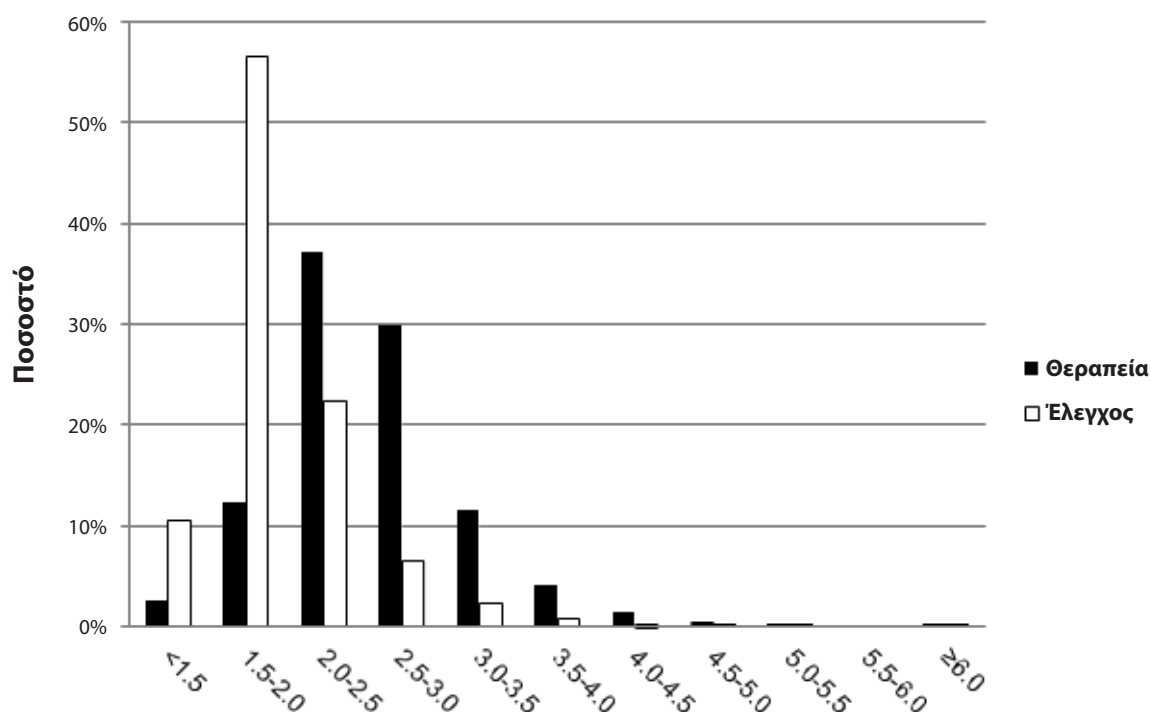
Στην Εικόνα 17 παρουσιάζεται η κατανομή των μετρήσεων INR ανά ομάδα, καταδεικνύοντας τα χαμηλότερα επίπεδα INR που διατηρήθηκαν στην ομάδα εξέτασης. Το ποσοστό μετρήσεων INR στο εύρος στόχο ήταν 64,1% για την ομάδα εξέτασης και 70,4% για την ομάδα ελέγχου. Το ποσοστό εντός εύρους της ομάδας εξέτασης ήταν παρόμοιο με το ποσοστό της ομάδας ελέγχου, παρά το πιο μικρό εύρος στόχο. Ο μέσος και η διάμεσος INR ήταν εντός του εύρους στόχο και για τις δύο ομάδες. Το ποσοστό των μετρήσεων >3,0 ή <1,5 ήταν 17,3% στην ομάδα ελέγχου και 13,5% στην ομάδα εξέτασης, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα των επεισοδίων κύριων τελικών σημείων παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Τα γραμμικοποιημένα ποσοστά όψιμων επεισοδίων κατέδειξαν ότι η ομάδα εξέτασης παρουσίασε χαμηλότερα ποσοστά επεισοδίων τόσο στη μείζονα όσο και στην ελάσσονα αιμορραγία.

Τα ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ των 2 ομάδων εμφανίζονται παρόμοια. Η διαφορά στα αιμορραγικά επεισόδια μεταξύ των 2 ομάδων ήταν εμφανώς υπέρ της ομάδας εξέτασης. Επίσης, τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των 2 ομάδων ήταν παρόμοια. Τα ποσοστά άλλων δευτερευόντων επεισοδίων που σχετίζονται με τη βαλβίδα και δεν παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 ήταν συνολικά <1 %/pt-yr και ήταν επίσης παρόμοια και στις 2 ομάδες.

Πριν από την τυχαιοποίηση, 4 ασθενείς πέθαναν μέσα στις πρώτες 30 ημέρες και άλλοι 4 πέθαναν από την ημέρα 30 μέχρι την ημέρα 90. Οι 4 πρώτοι θάνατοι οφείλονταν σε καρδιογενή καταπληξία, πολυοργανική ανεπάρκεια, αμφικοιλιακή ανεπάρκεια και αθηροεμβολικό καταιονισμό που οδήγησε σε νεφρική ανεπάρκεια. Όλα αυτά προέκυψαν μέσα σε 2 ημέρες πριν την επέμβαση. Οι 4 θάνατοι που προέκυψαν μεταξύ της ημέρας 30 και 90 μετεγχειρητικά οφείλονταν σε αιφνίδιο θάνατο άγνωστης αιτίας, ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας, εγκεφαλική αιμορραγία και αρρυθμία.

Εικόνα 17. Κατανομές INR



Μετά την τυχαιοποίηση, η πρόσπτωση αιφνίδιου θανάτου ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (3 σε κάθε ομάδα). Προέκυψαν 3 καρδιακοί θάνατοι στην ομάδα ελέγχου και κανένας στην ομάδα εξέτασης. Οι θάνατοι που σχετίζονταν με τη βαλβίδα συμπεριλάμβαναν 2 συμβάματα εγκεφαλικής αιμορραγίας και 1 σύμβαμα γαστρεντερικής αιμορραγίας στην ομάδα ελέγχου και 1 ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και 1 επεισόδιο εγκεφαλικής αιμορραγίας στην ομάδα εξέτασης. Οι λοιποί όψιμοι θάνατοι προσδιορίστηκαν με ανεξάρτητη απόφαση ότι δεν σχετίζονταν με τη βαλβίδα και ήταν 7 σε κάθε ομάδα.

Μια ποιοτική αξιολόγηση των επαναληπτικών επεμβάσεων και εκφυτεύσεων αποκάλυψε ότι οι τύποι και οι αιτίες επαναληπτικών επεμβάσεων και εκφυτεύσεων ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες. Πριν από την τυχαιοποίηση, η πιο συνήθης χειρουργική διαδικασία ήταν η επαναληπτική διερεύνηση για περιχειρουργική αιμορραγία, η οποία προέκυψε 22 φορές (5,2% των 425 ασθενών ή περίπου τα μισά από το σύνολο των συμβαμάτων περιχειρουργικής αιμορραγίας). Η εισαγωγή νέου βηματοδότη εντός 14 ημερών ήταν η δεύτερη συνηθέστερη διαδικασία και προέκυψε σε 19 ασθενείς (4,5% των 425 ασθενών). Άλλες πρώιμες διαδικασίες συμπεριλάμβαναν γαστρεντερική αιμορραγία, ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας, στερνική ανακαλωδίωση και μια κρυφή εγκυμοσύνη, κάθε μία από τις οποίες προέκυψε μία φορά. Μετά την τυχαιοποίηση, οι επαναληπτικές επεμβάσεις που σχετίζονταν με τη βαλβίδα συνδέονταν με ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας, παραβαλβιδική διαρροή, θρόμβωση, περιφερική θρομβεκτομή, αιμορραγία και μεταμόσχευση καρδιάς. Συνολικά, το ποσοστό επαναληπτικών επεμβάσεων μετά την τυχαιοποίηση ήταν 0,46 %/pt-yr για την ομάδα ελέγχου και 0,91 %/pt-yr για την ομάδα εξέτασης, ενώ το ποσοστό εκφυτεύσεων ήταν 0,34% στην ομάδα ελέγχου και 0,91% στην ομάδα εξέτασης. Οι τύποι και οι αριθμοί επαναληπτικών επεμβάσεων και εκφυτεύσεων ήταν παρόμοιοι και στις δύο ομάδες.

Η TIA ορίστηκε ως νευρολογικό έλλειμμα με διάρκεια ≤ 3 ημέρες. Προέκυψαν επτά (7) TIA στην ομάδα ελέγχου, με μέσο όρο διάρκειας 1,6 ημέρες, και 11 στην ομάδα εξέτασης, με μέσο όρο διάρκειας 1 ημέρα. Όλες ήταν τύφλωση, μούδιασμα, αδυναμία ή μυρμήγκιασμα μικρής διάρκειας σε ασθενείς των οποίων οι σαρώσεις υπολογιστικής τομογραφίας ή απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού έδειξαν απουσία κυκλοφορικής ανωμαλίας ή νέο εγκεφαλικό έμφραγμα. Προέκυψαν επτά (7) ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα ελέγχου και 6 στην ομάδα εξέτασης. Από αυτά, 3 στην ομάδα ελέγχου και 3 στην ομάδα εξέτασης επιλύθηκαν μέσα σε 3 ημέρες, αλλά τα αποτελέσματα υπολογιστικής τομογραφίας και απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ήταν θετικά. Τέσσερις (4) ασθενείς ελέγχου και 2 ασθενείς εξέτασης παρουσίασαν μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα και 1 ασθενής εξέτασης απεβίωσε λόγω εγκεφαλικού κατά τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα. Οι προσπτώσεις συμβαμάτων νευρολογικής θρομβοεμβολής στις 2 ομάδες ήταν παρόμοιες, όπως καταδεικνύεται στον Πίνακα 11.

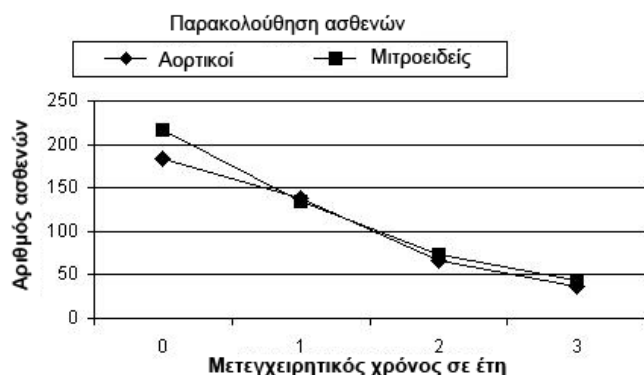
Η βαλβιδική θρόμβωση ήταν ποιοτικά διαφορετική από τη θρομβοεμβολή επειδή το σύνολο των 4 συμβαμάτων βαλβιδικής θρόμβωσης προέκυψαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει τη λήψη βαρφαρίνης, παρά τη συμβουλή του ιατρού. Η διαχείριση αυτών των περιστατικών περιλάμβανε εκφύτευση βαλβίδας (1 στην ομάδα ελέγχου και 1 στην ομάδα εξέτασης), 1 θρομβεκτομή και 1 αυτόματη επίλυση με την επανάληψη χορήγησης βαρφαρίνης. Και οι 4 ασθενείς ανάρρωσαν.

Από τα επεισόδια των κύριων τελικών σημείων συνδυαστικά στις ομάδες ελέγχου και εξέτασης, 46 ήταν συμβάματα μείζονος αιμορραγίας, 44 ήταν συμβάματα ελάσσονος αιμορραγίας, 13 ήταν ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και 18 TIA. Τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε 5 επεισόδια εγκεφαλικής αιμορραγίας, 27 επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, 3 αιματώματα, 2 ρινορραγίες και 9 άλλα επεισόδια αιμορραγίας. Τα επεισόδια εγκεφαλικής αιμορραγίας είχαν σαν αποτέλεσμα 3 θανάτους και 2 μόνιμα ελλείμματα. Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια είχαν σαν αποτέλεσμα 1 θάνατο και 6 μόνιμα ελλείμματα, ενώ 6 ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως μέσα σε <3 ημέρες. Στον Πίνακα 11 στρωματοποιούνται τα συμβάματα αιμορραγίας και τα εγκεφαλικά συμβάματα που προέκυψαν στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα εξέτασης.

Για την εξέταση των υποθέσεων της μελέτης, διενεργήθηκαν αναλύσεις μη κατωτερότητας και παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Αυτές οι αναλύσεις τεκμηριώνουν ότι η ομάδα εξέτασης παρουσιάζει μη κατωτερότητα ως προς την ομάδα ελέγχου με εφαρμογή περιθωρίου μη κατωτερότητας 1,5%. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο απαιτούνται, επίσης, συγκρίσεις με τα κριτήρια αντικειμενικής απόδοσης (OPC) και παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Η μελέτη θεωρείται επιτυχής εάν τα ποσοστά συμβαμάτων OPC είναι λιγότερα από το διπλάσιο του αντίστοιχου OPC, που απεικονίζονται στον πίνακα.

Διάγραμμα 1: Παρακολούθηση ασθενούς σε βάθος χρόνου

Αορτικοί ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 184,
 Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς
 Μιτροειδείς ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 229,
 Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς



Ασθενείς που παρακολούθηθηκαν, Nf	Εξιτήριο	1 έτος μετεγχειρητικά	2 έτη μετεγχειρητικά	3 έτη μετεγχειρητικά
	Αορτικοί	184	138	66
Μιτροειδείς	216	134	74	44

Πίνακας 3: Παρατηρηθέντα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών αορτικής αντικατάστασης¹

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα, N = 184, Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς

Επιπλοκή	Πρώιμα επεισόδια		Ώσιμα επεισόδια ²		Χωρίς επεισόδια ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	1 έτος μετεγχειρητικά, (n = 138)	3 έτη μετεγχειρητικά, (n = 37)
Θνησιμότητα (συνολική)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Θνησιμότητα (σχετική με τη βαλβίδα)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Ενδοκαρδιτίδα	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Εκφύτευση	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Αιμόλυση⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Αιμορραγιάς (όλα)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Αιμορραγία (σοβαρή)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Περιβαλβιδική διαρροή (συνολικά)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Περιβαλβιδική διαρροή (σοβαρή)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Μη δομική βαλβιδική δυσλειτουργία	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Επαναληπτική επέμβαση (σχετική με τη βαλβίδα)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Δομική βαλβιδική δυσλειτουργία	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Θρομβοεμβολή	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Θρόμβωση	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Σημειώσεις:

1. Τα δεδομένα δεν περιλαμβάνουν αποτελέσματα από διπλή αντικατάσταση βαλβίδας.
2. Τα όσιμα συμβάματα υπολογίστηκαν ως γραμμικοποιημένα ποσοστά που βασίζονται στα συνολικά έτη ασθενούς.
3. Η απουσία συμβαμάτων υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier. SE = Τυπικό σφάλμα.
4. n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία· N = συνολικός αριθμός ασθενών μελέτης.
5. Οι αιματολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε εργαστηριακό κέντρο υπέδειξαν ότι η βαλβίδα δημιουργεί χαμηλό επίπεδο πλήρως αντισταθμισμένης αιμόλυσης που τυποποιείται από μια αύξηση της τιμής SLDH με μέσο που εμπίπτει στο φυσιολογικό εύρος, μείωση της αιμοσφαιρίνης κάτω από το φυσιολογικό εύρος σε 69% των ασθενών αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας (AVR) και 65% των ασθενών αντικατάστασης μιτροειδούς βαλβίδας (MVR) στο 1 έτος, και ότι όλοι οι άλλοι αναλύτες εμπίπτουν στο φυσιολογικό εύρος.
6. Αναφέρθηκαν οι αντιπηκτικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν. Ο στοχευόμενος διεθνής λόγος κανονικοποίησης (International Normalized Ratio) ήταν 2,5 έως 3,5 στην AVR και 3,0 έως 4,5 στην MVR.

Πίνακας 4: Παρατηρηθέντα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών μιτροειδούς αντικατάστασης¹

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα, N = 229, Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς

Επιπλοκή	Πρώιμα επεισόδια		Ώψιμα επεισόδια ²		Χωρίς επεισόδια ³ , % [ΤΣ]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/pt-yr	1 έτος μετεγχειρητικά, (n= 134)	3 έτος μετεγχειρητικά, (n= 44)
Θνησιμότητα (συνολική)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Θνησιμότητα (σχετική με τη βαλβίδα)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Ενδοκαρδίτιδα	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Εκφύτευση	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Αιμόλυση⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Αιμορραγία ⁶ (συνολικά)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Αιμορραγία (σοβαρή)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Περιβαλβιδική διαρροή (συνολικά)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Περιβαλβιδική διαρροή (σοβαρή)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Μη δομική βαλβιδική δυσλειτουργία	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Επαναληπτική επέμβαση (σχετική με τη βαλβίδα)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Δομική βαλβιδική δυσλειτουργία	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Θρομβοεμβολή	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Θρόμβωση	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Σημειώσεις:

1. Τα δεδομένα δεν περιλαμβάνουν αποτελέσματα από διπλή αντικατάσταση βαλβίδας.
2. Τα όψιμα συμβλήματα υπολογίστηκαν ως γραμμικοποιημένα ποσοστά που βασίζονται στα συνολικά έτη ασθενούς.
3. Η απουσία συμβαμάτων υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier. SE = Τυπικό σφάλμα.
4. n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία. N = συνολικός αριθμός ασθενών μελέτης.
5. Οι αιματολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε εργαστηριακό κέντρο υπέδειξαν ότι η βαλβίδα δημιουργεί χαμηλό επίπεδο πλήρως αντισταθμισμένης αιμόλυσης που τυλοποιείται από μια αύξηση της τιμής SLDH με μέσο που εμπίπτει στο φυσιολογικό εύρος, μείωση της αιμοσφαιρίνης κάτω από το φυσιολογικό εύρος σε 69% των ασθενών AVR και 65% των ασθενών MVR στο 1 έτος, και ότι όλοι οι άλλοι αναλύτες εμπίπτουν στο φυσιολογικό εύρος.
6. Αναφέρθηκαν οι αντιπηκτικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν. Ο στοχευόμενος διεθνής λόγος κανονικοποίησης (International Normalized Ratio) ήταν 2,5 έως 3,5 στην AVR και 3,0 έως 4,5 στην MVR.

Πίνακας 5: Προεγχειρητικά δημογραφικά ασθενών**Προεγχειρητικά αορτικά δημογραφικά ασθενών**

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 184, Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς

Χαρακτηριστικό ασθενούς	N	%(n/N)1
Ηλικία κατά την εμφύτευση σε έτη	60,2 ± 8,4	
Φύλο:		
• Άνδρας	121	65,8%
• Γυναίκα	63	34,2%
Ταξινόμηση NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Άγνωστη	0	0,0%
Αλλοίωση βαλβίδας:		
• Στένωση	86	46,7%
• Ανεπάρκεια	39	21,2%
• Μεικτή	59	32,1%
• Άλλη	0	0%

Προεγχειρητικά μιτροειδή δημογραφικά ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 229, Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς

Χαρακτηριστικό ασθενούς	N	%(n/N)1
Ηλικία κατά την εμφύτευση σε έτη	59,2 ± 10,6	
Φύλο:		
• Άνδρας	86	37,6%
• Γυναίκα	143	62,4%
Ταξινόμηση NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Άγνωστη	4	1,7%
Αλλοίωση βαλβίδας:		
• Στένωση	29	12,7%
• Ανεπάρκεια	111	48,5%
• Μεικτή	87	38,0%
• Άλλη	2	0,9%

Σημειώσεις: 1. n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία. N = συνολικός αριθμός ασθενών μελέτης.

Σημειώσεις: 1. n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία. N = συνολικός αριθμός ασθενών μελέτης.

Πίνακας 6: Χειρουργικά δημογραφικά ασθενών ¹**Χειρουργικά δημογραφικά αορτικών ασθενών**

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 184,
Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς

Μεταβλητή	Κατηγορία ¹	n	% (n/N) ²	
Αιτιολογία ²	Ασβεστωμένη	92	50,0%	
	Εκφυλιστική	51	27,7%	
	Ρευματική	24	13,0%	
	Συγγενής	18	9,8%	
	Ενδοκαρδίτιδα	8	4,4%	
	Δυσλειτουργία προσθετικής βαλβίδας	0	0,0%	
	Άλλη	6	3,3%	
	Συνακόλουθες διαδικασίες ²	Καμία	141	76,7%
Μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας		21	11,4%	
Μυστομή		10	5,4%	
Επιδιόρθωση μιτροειδούς		5	2,7%	
Επιδιόρθωση ή αντικατάσταση αορτής		4	2,2%	
Επιδιόρθωση τριγλώχινος		1	0,5%	
Μυοκαρδιακή γέφυρα		1	0,5%	
Αντικατάσταση τριγλώχινος		0	0,0%	
Εκφύτευση δακτυλίου δακτυλιοπλαστικής		0	0,0%	
Επέμβαση Maze		0	0,0%	
Κλείσιμο κοιλικής απόφυσης		0	0,0%	
Επιδιόρθωση κοιλιακού ανeurύσματος		0	0,0%	
Άλλη		0	0,0%	
Προϋπάρχουσες παθήσεις ³		Συστημική υπέρταση	90	48,9%
	Υπερλιπιδαιμία	83	45,1%	
	Στηθάγγη	42	22,8%	
	Νόσος στεφανιαίας αρτηρίας	42	22,8%	
	Σακχαρώδης διαβήτης	33	17,9%	
	Κολπικές αρρυθμίες	25	13,6%	
	Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	23	12,5%	
	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	22	12,0%	
	Εμφραγμα μυοκαρδίου	12	6,5%	
	Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο	10	5,4%	
	Νόσος της καρωτίδας	7	3,8%	
	Ενδοκαρδίτιδα	4	2,2%	
	Μυοκαρδιοπάθεια	3	1,6%	
	Εμφύτευση βηματοδότη	2	1,1%	
	Μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας	1	0,5%	
	Προηγούμενη αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	1	0,5%	
	Προηγούμενη αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	0	0,0%	
	Άλλη	27	14,8%	
	Μέγεθος βαλβίδας	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%	

Σημειώσεις

1. Σειρά κατά συχνότητα εμφάνισης, εκτός από το μέγεθος βαλβίδας.
2. n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία: N = συνολικός αριθμός ασθενών μελέτης.
3. Μπορεί να είναι περισσότερες από μία ανά ασθενή.

Χειρουργικά δημογραφικά μιτροειδών ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 229,
Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς

Μεταβλητή	Κατηγορία ¹	N	% (n/N) ²
Αιτιολογία ²	Ρευματική	86	37,6%
	Εκφυλιστική	62	27,1%
	Ασβεστωμένη	36	15,7%
	Ενδοκαρδίτιδα	16	7,0%
	Δυσλειτουργία προσθετικής βαλβίδας	6	2,6%
	Συγγενής	4	1,8%
	Άλλη	38	16,6%
	Συνακόλουθες διαδικασίες ²	Καμία	130
Μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας		44	19,2%
Επιδιόρθωση τριγλώχινος		22	9,6%
Κλείσιμο κοιλικής απόφυσης		12	5,2%
Επιδιόρθωση μιτροειδούς		12	5,2%
Επέμβαση Maze		12	5,2%
Κλείσιμο διαφραγματικής ανωμαλίας		8	3,5%
Επιδιόρθωση κοιλιακού ανeurύσματος		3	1,3%
Μυστοπή		2	0,9%
Αντικατάσταση τριγλώχινος		1	0,4%
Εκφύτευση δακτυλίου δακτυλιοπλαστικής		1	0,4%
Προϋπάρχουσες παθήσεις ³	Κολπικές αρρυθμίες	137	59,3%
	Πνευμονική υπέρταση	108	46,8%
	Συστημική υπέρταση	88	38,1%
	Υπερλιπιδαιμία	88	38,1%
	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	80	34,6%
	Άλλη	77	33,3%
	Νόσος στεφανιαίας αρτηρίας	67	29,0%
	Καπνιστής	64	27,7%
	Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	47	20,4%
	Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο	43	18,6%
	Σακχαρώδης διαβήτης	40	17,3%
	Στηθάγγη	38	16,4%
	Εμφραγμα μυοκαρδίου	30	13,0%
	Υπερθυρεοειδισμός	27	11,7%
	Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος	25	10,8%
	Ενδοκαρδίτιδα	18	7,8%
	Γαστρεντερικό έλκος	18	7,8%
	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	13	5,6%
	Νόσος της καρωτίδας	12	5,2%
	Μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας	10	4,4%
	Καρκίνος	10	4,4%
Προηγούμενη αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	9	3,9%	
Μυοκαρδιοπάθεια	8	3,5%	
Εμφύτευση βηματοδότη	6	2,6%	
Μέγεθος βαλβίδας	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Πίνακας 7: Αριθμός ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα και έτη κατά μέγεθος βαλβίδας

Αριθμός αορτικών ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα και αριθμός ετών ασθενούς κατά μέγεθος βαλβίδας

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 184,

Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς

	Αριθμοί κατά μέγεθος βαλβίδας					Σύνολο
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Αριθμός ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα	17	35	70	38	24	184
Αριθμός ετών ασθενούς	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Αριθμός μιτροειδών ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα και αριθμός ετών ασθενούς κατά μέγεθος βαλβίδας

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 229,

Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς

	Αριθμοί κατά μέγεθος βαλβίδας				Σύνολο
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Αριθμός ασθενών που έλαβαν εμφύτευμα	33	131	65		229
Αριθμός ετών ασθενούς	60,2	239,1	118,6		417,9

Πίνακας 8: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας βαλβίδας

Εκβάσεις αορτικής αποτελεσματικότητας, Λειτουργική ταξινόμηση New York Heart (NYHA)¹

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 184,

Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς

Κατηγορία NYHA	Προεχειρητική αξιολόγηση (Nd = 184)		Μετεχειρητικές αξιολογήσεις					
			1 Έτος (10-14 μήνες) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 Έτη (22-26 μήνες) (Nf = 66, Nd = 66)		3 Έτη (34-38 μήνες) (Nf = 37, Nd = 37)	
			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
Δεν προσδιορίστηκε ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Λείπει ⁵	0	Δ/Ε	9	Δ/Ε	0	Δ/Ε	1	Δ/Ε

Σημειώσεις:

- Τα δεδομένα δεν περιλαμβάνουν αποτελέσματα από διπλή αντικατάσταση βαλβίδας.
- Nf = αριθμός ασθενών που παρακολούθησαν (αναπαράγωγή από το Διάγραμμα 1): Nd = αριθμός ασθενών για τους οποίους συλλέχθηκαν δεδομένα NYHA (δεν περιλαμβάνονται εκείνα που λείπουν).
- n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία.
- «Δεν προσδιορίστηκε» σημαίνει ότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν αλλά δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί κατηγορία κατά την εξέταση.
- «Λείπει» αναφέρεται στη διαφορά μεταξύ του αριθμού ασθενών που παρακολούθησαν, του Nf και του αριθμού ασθενών για τους οποίους συλλέχθηκαν δεδομένα NYHA, Nd.

Εκβάσεις μιτροειδούς αποτελεσματικότητας, Λειτουργική ταξινόμηση New York Heart (NYHA)¹

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 229,

Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς

Κατηγορία NYHA	Προεχειρητική αξιολόγηση (Nd = 229)		Μετεχειρητικές αξιολογήσεις					
			1 Έτος (10-14 μήνες) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 Έτη (22-26 μήνες) (Nf = 74, Nd = 69)		3 Έτη (34-38 μήνες) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Δεν προσδιορίστηκε ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Λείπει ⁵	0	Δ/Ε	7	Δ/Ε	5	Δ/Ε	2	Δ/Ε

Σημειώσεις:

- Τα δεδομένα δεν περιλαμβάνουν αποτελέσματα από διπλή αντικατάσταση βαλβίδας.
- Nf = αριθμός ασθενών που παρακολούθησαν (αναπαράγωγή από το Διάγραμμα 1): Nd = αριθμός ασθενών για τους οποίους συλλέχθηκαν δεδομένα NYHA (δεν περιλαμβάνονται εκείνα που λείπουν).
- n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία.
- «Δεν προσδιορίστηκε» σημαίνει ότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν αλλά δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί κατηγορία κατά την εξέταση.
- «Λείπει» αναφέρεται στη διαφορά μεταξύ του αριθμού ασθενών που παρακολούθησαν, του Nf και του αριθμού ασθενών για τους οποίους συλλέχθηκαν δεδομένα NYHA, Nd.

Πίνακας 9: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας, Αιμοδυναμικά αποτελέσματα Εκβάσεις αποτελεσματικότητας, Αορτικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα¹

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 184,
Σωρευτική παρακολούθηση = 411,8 έτη ασθενούς

Αιμοδυναμική παράμετρος	Αποτελέσματα κατά μέγεθος βαλβίδας									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Πρώιμα μετεγχειρητικά (<30 ημέρες), N₂ = 184										
Μέσος διαβάθμιση ³	N _d = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Μέσος ± TA	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Ελάχ., μέγ.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
ΕΟΑ ⁴	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Μέσος ± TA	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Ελάχ., μέγ.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Παλινδρόμηση 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%
•Μη διαθέσιμο	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 έτος μετεγχειρητικά, N₁ = 138										
Μέσος διαβάθμιση	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Μέσος ± TA	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Ελάχ., μέγ.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
ΕΟΑ	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Μέσος ± TA	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Ελάχ., μέγ.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Παλινδρόμηση	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%
•Μη διαθέσιμο	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
>1 έτος μετεγχειρητικά, N₂ = 103 (σύνολο 2 έτη (66) και 3 έτη (37) παρακολούθησης)										
Μέσος διαβάθμιση	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Μέσος ± TA	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Ελάχ., μέγ.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
ΕΟΑ	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Μέσος ± TA	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Ελάχ., μέγ.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Παλινδρόμηση	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%
•Μη διαθέσιμο	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Σημειώσεις:

1. Οι αιμοδυναμικές αξιολογήσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας διαθωρακική υπερηχογραφία (TTE) και σε ορισμένες περιπτώσεις, διαοισοφαγική ηχοκαρδιογραφία (TEE). Τα δεδομένα περιλαμβάνουν αποτελέσματα από διπλή αντικατάσταση βαλβίδας.
2. N_d = αριθμός υπό παρακολούθηση ασθενών (αναπαράγωγή από το Διάγραμμα 1).
3. Ο μέσος διαβάθμιση αντιπροσωπεύει την πτώση πίεσης που μετρήθηκε στη βαλβίδα σε mmHg.
4. N_d = αριθμός ασθενών για τους οποίους συλλέχθηκαν αιμοδυναμικά δεδομένα.
5. ΕΟΑ = αποτελεσματική περιοχή στομίου μετρημένη σε cm².
6. Η παλινδρόμηση αντιπροσωπεύει τη βαλβιδική οπισθορόση του αίματος εξαιτίας φυσιολογικής διαρροής και περιβαλβιδικής διαρροής: 0 = καθόλου, 1+ = ήπια, 2+ = μέτρια, 3+ = μέτρια/σοβαρή, 4+ = σοβαρή.
7. n = αριθμός ασθενών σε κάθε κατηγορία.

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας, Μιτροειδή αιμοδυναμικά αποτελέσματα¹

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν εμφύτευμα N = 229,
Σωρευτική παρακολούθηση = 417,9 έτη ασθενούς

Αιμοδυναμική παράμετρος	Αποτελέσματα κατά μέγεθος βαλβίδας					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Πρώιμα μετεγχειρητικά (<30 ημέρες), N₂ = 216						
Μέσος διαβάθμιση ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Μέσος ± TA	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Ελάχ., μέγ.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
ΕΟΑ ⁴	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Μέσος ± TA	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Ελάχ., μέγ.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Παλινδρόμηση 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%
•Μη διαθέσιμο	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 έτος μετεγχειρητικά, N₁ = 134						
Μέσος διαβάθμιση	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Μέσος ± TA	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Ελάχ., μέγ.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
ΕΟΑ	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Μέσος ± TA	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Ελάχ., μέγ.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Παλινδρόμηση	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%
•Μη διαθέσιμο	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Πίνακας 10: Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά της ομάδας εξέτασης και ελέγχου για την ομάδα AVR υψηλού κινδύνου

Κατηγορία/εξέταση	Εξέταση (n=185)	Έλεγχος (n=190)	TIMH p
Παθολογικά ευρήματα βαλβίδας (αιτιολογία)			
Ρευματική	3 (2)	3 (2)	0,71
Ασβεστωμένη	121 (65)	130 (68)	0,61
Συγγενής	69 (37)	72 (38)	0,93
Ενδοκαρδίτιδα	8 (4)	5 (3)	0,81
Εκφυλιστική/Μυξωματική	31 (17)	32 (17)	0,89
Δυσλειτουργία προσθετικής βαλβίδας	8 (4)	9 (5)	0,79
Αλλοίωση βαλβίδας			0,24
Στένωση	95 (51)	97 (51)	
Παλινδρόμηση	46 (25)	34 (18)	
Μεικτή	39 (21)	54 (28)	
Κατηγορία NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Άγνωστη	16 (9)	14 (7)	
Κλινικοί παράγοντες κινδύνου			
Κολπική μαρμαρυγή	3 (2)	11 (6)	0,06
Κλάσμα εξώθησης <30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Θεραπεία οιστρογόνων	4 (2)	2 (1)	0,66
Διάμετρος αριστερού κόλπου >50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Νευρολογικά συμβλήματα	6 (3)	9 (5)	0,63
Αυθόρμητες ηχοκαρδιογραφικές αντιθέσεις	0(0)	2 (1)	0,46
Κολπικό ανεύρυσμα	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις			
Δραστηριότητα AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Δραστηριότητα παράγοντα VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Μετάλλαξη παράγοντα V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Δραστηριότητα πρωτεΐνης C	9 (5)	9 (5)	0,88
Μετάλλαξη προθρομβίνης	4 (2)	3 (2)	0,96
Δραστηριότητα πρωτεΐνης S	3 (2)	3 (2)	0,68
Αναστολή P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Θρομβοζάνη ούρων	84 (45)	69 (36)	0,09

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως n (%). Ποσοστά πρόπτωσης κατά αιτιολογία νόσου και σύγκριση της ομάδας εξέτασης και ελέγχου χρησιμοποιώντας εξέταση σημαντικότητας χ εις το τετράγωνο (συμπεριλαμβανομένης της διόρθωσης Yates για συνέχεια, για μικρά μεγέθη δείγματος). AVR, Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας. NYHA, New York Heart Association. AT-III, αντιθρομβίνη III. Όλες οι τιμές p είναι εξετάσεις των αναλογιών, εκτός από τις κατανομές αλλοίωσης βαλβίδας και κατηγορίας NYHA, οι οποίες είναι εξετάσεις χ εις το τετράγωνο των κατανομών.

Πίνακας 11: Γραμμικοποιημένα ποσοστά όψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την τυχαιοποίηση για την ομάδα AVR υψηλού κινδύνου

Σύμβαμα	Έλεγχος (pt-yr=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Εξέταση (pt-yr=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Ποσοστό (%/pt-yr)	N	Ποσοστό (%/pt-yr)
Μείζων αιμορραγία	34	3,87	12	1,57
Εγκεφαλική αιμορραγία	4	0,46	1	0,13
Ελάσσων αιμορραγία	35	3,98	9	1,17
Συνολική αιμορραγία	69	7,85	21	2,74
Ισχυμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	7	0,80	6	0,78
ΤΙΑ	7	0,80	11	1,44
Νευρολογικό σύμβαμα TE	14	1,59	17	2,22
Περιφερικό TE	1	0,11	4	0,52
Συνολικά TE	15	1,70	21	2,74
Θρόμβωση της βαλβίδας	2	0,23	2	0,26
Μείζονα αιμορραγία, TE και θρόμβωση της βαλβίδας	51	5,80	35	4,57
Σύνθετο κύριο τελικό σημείο	86	9,79	44	5,74
Αιφνίδιος θάνατος	3	0,34	3	0,39
Θάνατος που σχετίζεται με τη βαλβίδα	3	0,34	2	0,26
Συνολική θνησιμότητα	16	1,82	12	1,57

TE = Θρομβοεμβολή. Σύνθετο κύριο τελικό σημείο = Σύνθετο αποτέλεσμα συνολικής αιμορραγίας, νευρολογικού συμβάματος TE, περιφερικού TE και θρόμβωσης της βαλβίδας

Πίνακας 12: Αναλύσεις μη κατωτερότητας

Επιπλοκές από κατηγορίες	Καταμέτρηση συμβαμάτων Ελέγχου	Ποσοστό (%/pt-yr)	Καταμέτρηση συμβαμάτων Θεραπείας	Ποσοστό (%/pt-yr)	Διαφορά (Θεραπεία-Έλεγχος)	95% CI της διαφοράς [1]	Δείκτης μη κατωτερότητας (1,5% MI) [2]
Σύνολο ετών ασθενούς	878,6		766,2				
Σύνθετο κύριο τελικό σημείο	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Μη κατώτερο
Μείζων αιμορραγία, TE, Θρόμβωση της βαλβίδας	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Μη κατώτερο

Σύνθετο κύριο τελικό σημείο = Σύνθετο αποτέλεσμα συνολικής αιμορραγίας, νευρολογικού συμβάματος TE, περιφερικού TE και θρόμβωσης της βαλβίδας. TE = Θρομβοεμβολή· CI = Διάστημα εμπιστοσύνης. MI = Περιθώριο κατωτερότητας [1] Οι τιμές CI υπολογίζονται χρησιμοποιώντας την κατανομή Poisson, εξέταση. [2] Η μη κατωτερότητα υπολογίζεται υπό τη μηδενική υπόθεση Ποσοστού Θεραπείας-Ελέγχου $\leq 1,5\%$. Σε συμμόρφωση με τις οδηγίες του FDA του Μαρτίου 2010, η μη κατωτερότητα διαπιστώνεται εάν το ανώτερο όριο του αμφίπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης είναι μικρότερο από 1,5%

Πίνακας 13: Αναλύσεις αντικειμενικών κριτηρίων απόδοσης για την ομάδα θεραπείας














Επιπλοκές από κατηγορίες	Καταμέτρηση συμβαμάτων	Ποσοστό (%/pt-yr)	Μόνοπλευρο άνω όριο του 95% CI	Ποσοστό FDA OPC (Ποσοστό 2* OPC)	Τιμή P [1]
Σύνολο ετών ασθενούς	766,2				
Θρομβοεμβολή	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Θρόμβωση της βαλβίδας	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Μείζων ή ελάσσων αιμορραγία	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Μείζονα αιμορραγία	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

Διάστημα εμπιστοσύνης CI

[1] Οι τιμές CI υπολογίζονται χρησιμοποιώντας την κατανομή Poisson, την παλινδρόμηση Poisson με συνολικό χρόνο παρακολούθησης λογάριθμος αντιστάθμισης.

Οι τιμές P αντιπροσωπεύουν εξετάσεις στη μηδενική υπόθεση του Ποσοστού Θεραπείας \geq Ποσοστό 2X FDA OPC χρησιμοποιώντας τιμές 1993.

Πίνακας 14: Ορισμοί

	ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΜΕΝΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ		ΝΑ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΕΑΝ Η ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΧΕΙ ΥΠΟΣΤΕΙ ΖΗΜΙΑ
	ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ		ΝΑ ΜΗΝ ΕΠΑΝΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ
	ΑΝΑΤΡΕΞΤΕ ΣΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ		ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	ΑΝΑΤΡΕΞΤΕ ΣΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ		ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΕΙΡΑΣ
	ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΤΑΛΟΓΟΥ		ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ
	ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΘΗΚΕ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΤΜΟΥ		ΝΑ ΜΗΝ ΕΠΑΝΑΠΟΣΤΕΙΡΩΝΕΤΑΙ
	ΑΣΦΑΛΕΣ ΓΙΑ ΣΑΡΩΣΕΙΣ MR ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ		

ON-X® PROSZTETIKUS SZÍVBILLENTYŰ

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

On-X® mitrális szívbillentyű standard varrógyűrűvel

On-X® mitrális szívbillentyű Conform-X® varrógyűrűvel

On-X® aorta szívbillentyű standard varrógyűrűvel és meghosszabbított tartóval

On-X® aorta szívbillentyű Conform-X® varrógyűrűvel és meghosszabbított tartóval

On-X® aorta szívbillentyű anatómiai varrógyűrűvel és meghosszabbított tartóval

Az összes On-X LTI használati utasítás aktuális átdolgozása megtalálható itt: <http://www.onxlti.com/ifu>

TARTALOMJEGYZÉK

ON-X® PROSZTETIKUS SZÍVBILLENTYŰ.....	291
HASZNÁLATI UTASÍTÁS	293
1. AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA	293
2. FELHASZNÁLÁSI JAVALLATOK	293
3. ELLENJAVALLATOK.....	293
4. FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK.....	294
4.1 FIGYELMEZTETÉSEK	294
4.2 ÓVINTÉZKEDÉSEK	294
5. LEHETSÉGES NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK	294
6. A KEZELÉS EGYÉNRE SZABÁSA	294
6.1 KÜLÖNLEGES BETEGCSOPORT	294
7. BETEGTANÁCSADÁS.....	295
8. KISZERELÉS	295
8.1 VÁLASZTHATÓ MODELLEK ÉS MÉRETEK	295
8.2 CSOMAGOLÁS	295
8.3 TÁROLÁS	296
8.4. TARTOZÉKOK	296
8.5 TARTOZÉK TISZTÍTÁSA ÉS STERILIZÁLÁSA	297
9. HASZNÁLATI UTASÍTÁS.....	297
9.1 AZ ORVOSI KÉPZÉS	297
9.2 STERILIZÁLÁS ÉS ÚJRASTERILIZÁLÁS	297
9.3 MOZGATÁSI ÉS ELŐKÉSZÍTÉSI UTASÍTÁSOK	297
9.4 AZ ESZKÖZ BEÜLTETÉSE.....	299
9.5 VARRÁSTECHNIKÁK	300
9.6 A VITORLA MOZGÁSÁNAK FELMÉRÉSE ÉS A BILLENTYŰ FORGÁSA	301
9.7 A BILLENTYŰ ORIENTÁCIÓJA	301
10. MŰTÉTI BEAVATKOZÁS UTÁNI INFORMÁCIÓK.....	301
10.1 KOMPATIBILITÁSI VIZSGÁLAT MÁGNESES REZONANCIÁS KÉPALKOTÁSSAL (MAGNETIC RESONANCE IMAGING, MRI).....	301
10.2 VISSZAKÜLDÖTT TERMÉKEK	302
11. BETEG ADATAI.....	302
11.1 A BETEG REGISZTRÁLÁSA	302
11.2 BETEGNYILVÁNTARTÓ KÁRTYA	302
11.3 BETEGTÁJÉKOZTATÓ FÜZET	302
12. A JÓTÁLLÁS KORLÁTOZÁSA	302
A FÜGGELÉK	303
1. NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK	303
1.1 MEGFIGYELT NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK	303
2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK	303
2.1 FORGALOMBA HOZATAL ELŐTTI VIZSGÁLATOK	303
2.2 ALSÓ CÉL VÉRÁLVADÁSGÁTLÁS FORGALOMBA HOZATAL UTÁNI VIZSGÁLATA	303

ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra: Aorta és mitrális profilok	293
2. ábra: Aorta és mitrális billentyűtartók	295
3a. ábra: Méretező és replika méretező.....	296
3b. ábra: Méretező	296
4. ábra: Műszerfogantyú	297
5. ábra: Rotátor	297
6. ábra: Vitorla mérőtű	297
7a. ábra Csavarja le a külső fedél	298
7b. ábra Vegye ki a fül húzásával... ..	298
7c. ábra ...vagy fordítsa ki steril helyre.....	298
8a. ábra Húzza le a külső fedél	298
8b. ábra Vegye ki a fül húzásával... ..	298
8c. ábra ...vagy fordítsa ki steril helyre.....	298
9. ábra A belső tartály kinyitása	299
10. ábra A műszerfogantyú behelyezése.....	299
11. ábra Aorta replika méretezők ellenőrzik az aorta billentyűt	300
12. ábra Szupraannuláris billentyűelhelyezés.....	300
13. ábra Varrógyűrű keresztmetszet	300
14. ábra A billentyűtartó kivétele.....	300
15. ábra A billentyűrotátor behelyezése	301
16. ábra A mitrális billentyű forgástengelye anti-anatómiai helyzetben ...	301
17. ábra INR eloszlások	305

DIAGRAMOK JEGYZÉKE

1. diagram: Beteg utánkövetése az idővel.....	307
---	-----

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. táblázat: On-X billentyű specifikációi (milliméter).....	295
2. táblázat: Méretező kiválasztása	296
3. táblázat: Aortacserénél megfigyelt nemkívánatos események aránya..	307
4. táblázat: Mitrális cserénél megfigyelt nemkívánatos események aránya .	308
5. táblázat: Műtét előtti betegadatok.....	308
6. táblázat: Műtét utáni betegadatok	309
7. táblázat: Beültetések száma és évek billentyűméret szerint	310
8. táblázat: Billentyűhatékonysági eredmények	310
9. táblázat: Hatékonysági eredmények, hemodinamikai eredmények	311
10. táblázat: A vizsgálati és kontroll csoportok műtéti beavatkozás előtti jellemzői a nagy kockázatú AVR csoport esetében.....	312
11. táblázat: A randomizálás utáni linearizált nemkívánatos események arányai a nagy kockázatú AVR csoport esetén	312
12. táblázat: Non-inferioritási elemzések.....	313
13. táblázat: Objektív teljesítménykritérium elemzése a kezelési csoport esetében.....	313
14. táblázat: Meghatározások:	314

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

VIGYÁZAT: Az Amerikai Egyesült Államok szövetségi törvényei értelmében ez az eszköz kizárólag orvos által vagy orvosi utasításra értékesíthető.

1. AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA

Az On-X® prosztetikus szívbillentyű (1. ábra) kétvitorlás (bileaflet) mechanikus szívbillentyű, amelynek van egy nyílásháza és két vitorlája. A nyílás befolyási területén van egy kiszélesedő rész, amely a turbulencia csökkentésére szolgál, míg a kifolyó karimáján vitorlavédők találhatók, amelyek a zárt helyzetben lévő vitorlákat védik. A vitorlák a nyílás gyűrűjének belső kerületén található fülek körül forognak. Zárt helyzetben minden vitorla 40°-os névleges szöget zár be a nyílás síkjával. Nyitott helyzetben minden vitorla 90°-os névleges szöget zár be a nyílás síkjával. A zárt helyzetű vitorlák mozgás közben leírt íve 50°.

A nyílás grafitból készült, ami On-X® szénrel, a pirolitikus szén egy tiszta, ötvözetlen formájával van bevonva. A vitorlák grafit szubsztráton elhelyezett On-X® szénből készültek, és 10 tömegszázalékos tisztaságú volfrámmal vannak kezelve a röntgensugár-átláthatatlanság biztosítása érdekében.

A varrógyűrű titán tartógyűrűkkel és 5-0-ás varróanyaggal a nyílásra erősített politetrafluor-etilén (PTFE) szövetből készült. Ez a nyílásra erősített varrógyűrűforma lehetővé teszi a varrógyűrű helyben való forgását a beültetés során. Tájékoztató referencijelek vannak a varrógyűrű a billentyű tájolásához.

Az On-X® prosztetikus szívbillentyű 3 aorta és 2 mitrális varrógyűrű-konfigurációban kapható. Az összes aorta konfiguráció 19, 21, 23, 25 és 27/29 mm-es méretben kapható. A standard mitrális varrógyűrű 23, 25, 27/29 és 31/33 méretben, míg a mitrális Conform-X® varrógyűrű csak 25/33 méretben kapható.

A 19-25 mm méretű aortabillentyűk, intraszupra-annuláris varrógyűrű pozícióra javalltak, míg a 27/29 mm-es billentyűméret intraannuláris varrógyűrű pozícióra. Az összes mitrális billentyűméret supraannuláris varrógyűrű pozícióra javallt.

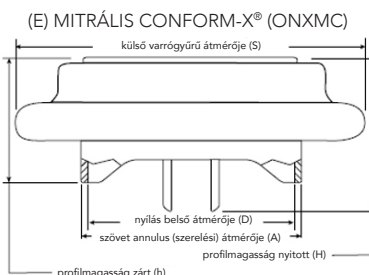
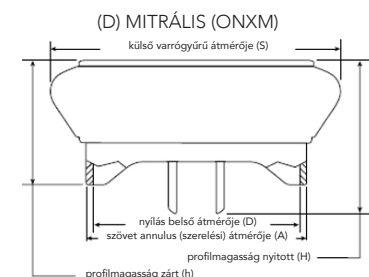
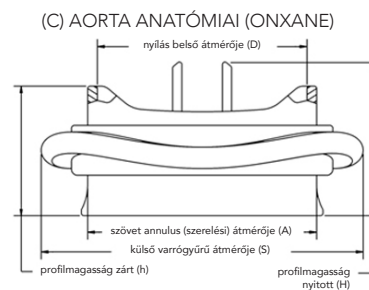
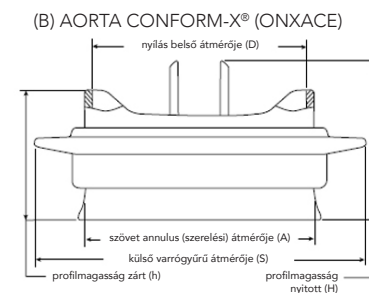
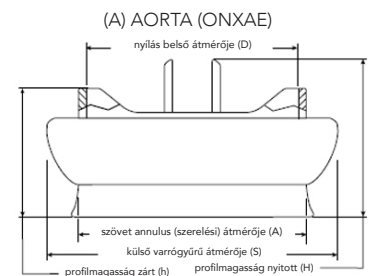
2. FELHASZNÁLÁSI JAVALLATOK

Az On-X prosztetikus szívbillentyű beteg, sérült vagy rosszul működő természetes vagy prosztetikus szívbillentyűk cseréjére javallt az aorta és mitrális pozíciókban.

3. ELLENJAVALLATOK

Az On-X prosztetikus szívbillentyű ellenjavallt olyan betegeknél, akik nem képesek az antikoaguláns terápia tolerálására.

1. ábra: Aorta és mitrális profilok
(A megfelelő méreteket lásd 1. táblázat)



4. FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK

4.1 Figyelmeztetések

KIZÁRÓLAG EGYSZERI HASZNÁLATRA.

NE használja az On-X prosztetikus szívbillentyűt, ha:

- a protézis leesett, megsérült, illetve bármilyen tekintetben nem megfelelő módon kezelték;
- lejárati ideje elmúlt;
- a biztonsági zár elszakadt;
- a függőcímkén lévő gyártási szám nem egyezik a tartó címkéjén lévő gyártási számmal.

NE vezessen át katétert, sebészeti műszert vagy transzvenásan beültetett elektródát a protézisen, mivel ez szívbillentyű-elégtelenséget, a vitorla sérülését, a vitorla elmozdulását és/vagy a katéter/ műszer / elektróda becsípődését okozhatja.

NE sterilizálja újra az On-X prosztetikus szívbillentyűt.

4.2 Óvintézkedések

A protézist kizárólag az On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X prosztetikus szívbillentyű műszereivel kezelje. A billentyű méretének kiválasztása során - csak On-XLTI On-X prosztetikus szívbillentyű méretezőt használjon; más méretező használata nem megfelelő billentyű kiválasztását eredményezheti.

Ügyeljen, hogy a billentyű szénfelületeihez ne érjen hozzá sem kesztyűs ujjával, sem fém- vagy csiszolóeszközzel, mivel ez szabad szemmel nem látható módon károsíthatja a billentyű felületét, ami a billentyű felgyorsult szerkezeti működési zavarához, a vitorla kiszabadulásához vezethet, vagy gócként szolgál a vérrögképződéshez.

Ne nyomja meg túl erősen a billentyű nyílását vagy a vitorlákat, mert a protézis károsodhat.

5. LEHETSÉGES NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK

A prosztetikus szívbillentyűk (ábécé sorrendben) használatával potenciálisan összefüggő nemkívánatos események többek között az alábbiakat foglalják magukba:

- angina
- szívritmuszavar
- endocarditis
- szívelégtelenség
- hemolízis
- hemolitikus anémia
- vérzés
- miokardiális infarktus
- a protézis vitorlájának elakadása (becsípődése)
- a protézis nem strukturális jellegű működészavara
- pannusképződés a protézisen
- protézis perivalvuláris szivárgása
- a protézisen keresztüli regurgitáció
- a protézis strukturális jellegű működészavara
- a protézis trombózisa

- sztrók
- thromboembólia

Ezek a szövődmények a következőkhöz vezethetnek:

- ismételt műtéti beavatkozás
- eltávolítás
- maradandó fogyatékoság
- halál

A mechanikus szívbillentyű protézisek hallható hangokat adnak ki normál működésük közben. Egyes betegek számára ezek a hangok kellemetlenek lehetnek.

Az újrafelhasználás jelentette kockázat

Az EU orvosi eszközökről szóló, 93/42/EGK számú irányelve I. melléklete, 13. részének 6h pontja szerint az eszköz gyártójának tájékoztatnia kell az egyszer használatos eszköz újrafelhasználásával összefüggő kockázatokról. Ennélfogva, az alábbi nyilatkozatot tesszük közzé:

A beültetett On-X prosztetikus szívbillentyű kizárólag egyszeri használatra való. Ne használja az eszközt újra! Az 5. részben felsorolt kockázatokon felül az újrafelhasználás eljárásbeli komplikációkat okozhat, beleértve a készülék sérülését, kompromittált eszköz-biokompatibilitást és az eszköz szennyeződését. Az újrafelhasználás fertőzést, súlyos sérülést vagy a beteg halálát eredményezheti.

6. A KEZELÉS EGYÉNRE SZABÁSA

Véralvadásgátlás – Megfelelő véralvadásgátlót vagy véralvadásgátló/vérlemezkegátló kezelést kell alkalmazni. A véralvadásgátlót vagy a véralvadásgátló/vérlemezkegátló kezelési sémát a beteg egyéni szükségletei és a klinikai helyzet alapján választják ki.

Az aortabillentyű helyzetben On-X billentyűvel rendelkező betegeknek hosszú távon warfarin véralvadásgátlót kell adagolni, amelynek a billentyűcsere műtét utáni első 3 hónapban el kell érnie a 2,0 – 3,0 közötti nemzetközi normalizált ráta (international normalized ratio, INR) értéket, amelyet követően az INR-nek 1,5 - 2,0 közötti értékre kell csökkennie. A mitrális billentyű helyzetben vagy többszörös billentyű helyzetben On-X billentyűvel rendelkező betegeknek a billentyűcsere műtét után folyamatosan tartaniuk kell a 2,5-3,5 INR értéket. A kezelés naponta adagolt 75 - 100 mg-os aspirin adaggal való kiegészítése is ajánlott a bármilyen billentyű helyzetben On-X billentyűvel rendelkező betegek számára, amennyiben esetükben az aspirin alkalmazása nem ellenjavallt.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az INR stabil kontrollja jobb klinikai eredményekhez vezet, és a betegeket rendszeres megfigyelés alatt kell tartani. Az INR stabil kontrolljának megvalósításához otthoni monitorozás javallott.

6.1 Különleges betegcsoport

Az On-X prosztetikus szívbillentyű biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg az alábbi különleges betegpopulációk esetében, mivel ezekkel a populációkkal nem végeztek vizsgálatot:

- terhes betegek;
- szoptató anyák;
- krónikus endocarditisben szenvedő betegek;
- olyan betegek, akiknek tüdőgyökér vagy tricuspidalis billentyű helyettesítő műtétre van szükségük.

7. BETEGTANÁCSADÁS

- A prosztetikus billentyűvel rendelkező betegeknek megelőző antibiotikus kezelést kell adni, ha fogászati beavatkozásokon vagy potenciálisan baktériumos fertőzést előidéző egyéb beavatkozásokon esnek át.
- A betegeknek véralvadásgátlóra vagy véralvadásgátló/vérlemezkegátló kezelésre van szükségük.
- A betegeket arra kell ösztönözni, hogy töltsék ki a billentyűhöz mellékelt Betegnyilvántartó kártyát, és mindig vigyék magukkal.

8. KISZERELÉS

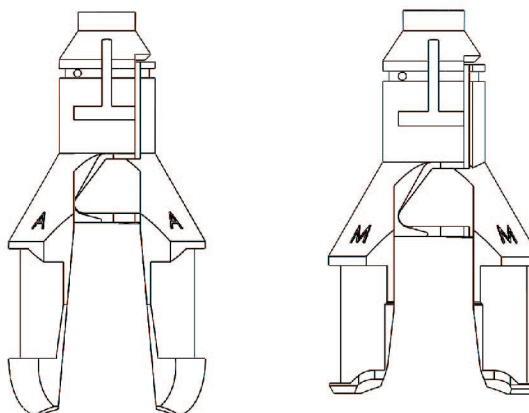
8.1 Választható modellek és méretek

Az On-X prosztetikus szívbillentyű 3 aorta és 2 mitrális varrógyűrű-konfigurációban kapható. Az összes aorta konfiguráció 19, 21, 23, 25 és 27/29 mm-es méretben kapható. A standard mitrális varrógyűrű 23, 25, 27/29 és 31/33 méretben, míg a mitrális Conform-X varrógyűrű csak 25/33 méretben kapható.

A 19-25 mm méretű aortabillentyűk, intraszupra-annuláris varrógyűrű pozícióra javalltak, míg a 27/29 mm-es billentyűméret intraannuláris varrógyűrű pozícióra. Az összes mitrális billentyűméret supraannuláris varrógyűrű pozícióra javallt.

2. ábra: Aorta és mitrális billentyűtartók

Meghosszabbított aorta tartó Mitrális tartó



Az On-X prosztetikus szívbillentyű összes elérhető méretének méretbeli és modellel kapcsolatos specifikációja az 1. táblázatban és az 1. ábrán látható. A dobozon és az implantátum regisztrációs kártyán lévő SZ mm szimbólum a billentyű szövetannulusának átmérőjét adja meg milliméterben.

8.2 Csomagolás

Az On-X prosztetikus szívbillentyű sterilen kerül forgalomba tartóra szerelve, duplán lezárt műanyag tartályban. A csomagolás az alábbiakból áll:

- Külső doboz
- Betegnyilvántartó kártya
- Műanyag billentyűtartály
- Implantátumregisztrációs kártya
- Műanyag billentyűtartó
- Független címke a billentyű gyártási számával
- Használati utasítás (füzet vagy webhely referenciakártyája)

1. táblázat: On-X billentyű specifikációi (milliméter)

Modellkód	Méret/típus	Szövetannulus (szereleési) átmérője (A)	Nyílás belső átmérője (D)	Külső varratgyűrű átmérője (S)	Profilmagasság (zárt) (h)	Profilmagasság (nyitott) (H)	Belső nyílás területe (mm ²)
ONXAE-19*	19 mm-es aorta	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 mm-es aorta	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 mm-es aorta	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 mm-es aorta	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 mm-es aorta	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19-es aorta Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21-es aorta Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23-as aorta Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25-ös aorta Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29-es aorta Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19-es aorta anatómiai	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21-es aorta anatómiai	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23-as aorta anatómiai	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25-ös aorta anatómiai	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29-es aorta anatómiai	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXNM-23**	23-as mitrális	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXNM-25	25-ös mitrális	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXNM-27/29	27/29-es mitrális	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXNM-31/33	31/33-as mitrális	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitrális Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Nem minden piacon kapható

** Nem kapható az USA-ban

A méretek mérési helyére vonatkozóan nézze meg az 1. ábrát. A megadott értékek névlegesek a tűrőszávon belül.

Az On-X prosztetikus szívbillentyű beültetéséhez szükséges műszereket külön szállítják le, **NEM STERILEN**, ezért ezeket használat előtt meg kell tisztítani és sterilizálni kell, a 8.5. pontban leírt módon.

8.3 Tárolás

Az On-X prosztetikus szívbillentyű sterilitásának lejáratí ideje a külső csomagolás címkéjén van feltüntetve. A készletekkel megfelelően kell gazdálkodni, hogy a korábbi lejáratí idejű protéziseket lehetőleg előbb ültessék be, és elkerüljék, hogy érvényességük lejáratí. A billentyű védelme érdekében felhasználásáig a külső dobozában kell tárolni. A tárolási környezet legyen tiszta, hűvös és száraz.

8.4. Tartozékok

Az On-X prosztetikus szívbillentyű csak On-XLTI On-X műszerekkel használható. A műszereket külön szettben szállítják le, ami méretezőket, rotátorokat, műszerfogantyút és vitorla mérőtűt tartalmaz. A műszerek újrafelhasználhatók.

VIGYÁZAT: A méretezők és műszerfogantyúk rendelkezhetnek olyan fémes részekkel, amelyek hajlékonyak. Az ilyen fémes részek ismételt meghajlítása elfáradáshoz és töréshez vezethet. Hogy elkerülje a műszer eltörését használat közben, a szárát minden hajlítás előtt és után meg kell vizsgálni, hogy van-e rajta felületi repedés. Ha a fém fáradt, és felületi repedések vannak jelen, akkor a méretezőt és/vagy a műszerfogantyút el kell dobni és le kell cserélni. Forduljon az On-XLTI vevőszolgálathoz a csere rendeléséért.

VIGYÁZAT: A vitorla mérőtűk és a rotátorok rugalmasak, de nem javallt a meghajlításuk végleges, deformált állapotra.

2. táblázat: Méretező kiválasztása

Méret	Billentyű típusa	Méretező választása		Varrógyűrű helyzete
		Méretező típusa	Használjon replikát méretezőt	
19	Aorta	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
21	Aorta	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
23	Aorta	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
25	Aorta	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
27/29	Aorta	Kúpos	IGEN	Intraannuláris
19*	Aorta Conform-X	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
21*	Aorta Conform-X	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
23*	Aorta Conform-X	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
25*	Aorta Conform-X	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
27/29*	Aorta Conform-X	Kúpos	IGEN	Intraannuláris
19*	Aorta anatómiai	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
21*	Aorta anatómiai	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
23*	Aorta anatómiai	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
25*	Aorta anatómiai	Hengeres	IGEN	Intraszupra-annuláris
27/29*	Aorta anatómiai	Kúpos	IGEN	Intraannuláris
23*	Mitrális	Hengeres	NEM	Szupraannuláris
25	Mitrális	Hengeres	NEM	Szupraannuláris
27/29	Mitrális	Kúpos	NEM	Szupraannuláris
31/33	Mitrális	Kúpos	NEM	Szupraannuláris
25/33	Mitrális Conform-X	Hengeres vagy kúpos	NEM	Szupraannuláris

* Nem minden piacon kapható

On-X® prosztetikus szívbillentyű | Használati utasítás

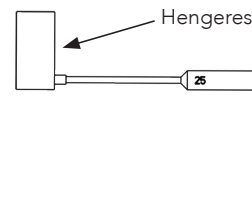
Méretező

A méretező használatos a kapott szövetannulus átmérőjének megmérésére, miután az annulust előkészítették a beültetésre. A méretezőnek mindkét végén hajlítható szára van. A méretezők a 19-25 mm-es billentyűméreteknél hengeresek, a 27/29 mm-es és 31/33 mm-es billentyűknél pedig kúposak (3a és 3b ábra). A méretező kiválasztásának megkönnyítése érdekében lásd a 2. táblázatot.

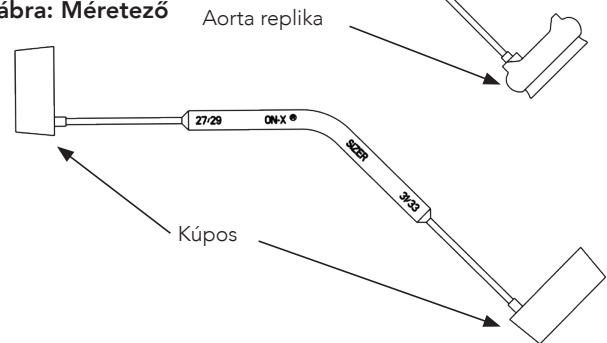
Replika méretezők

Minden aorta billentyűmérethez külön aorta replika méretezők vannak mellékelve (3a ábra). Ezek az On-X standard aorta billentyűprofilot modellezik. A standard, Conform-X és anatómiai varrógyűrű konfigurációkhoz méretezés után használhatók az aortabillentyű rögzítésének biztosítására a koszorúér-artériák elzárása nélkül. A 19-25-ös méretű aorta replika méretezők alakja az intraszupra-annuláris

3a. ábra: Méretező és replika méretező



3b. ábra: Méretező



elhelyezést modellezi. A 27/29-es méretű aorta replika méretező az intraannuláris elhelyezést modellezi.

Műszerfogantyú

A műszerfogantyú (4. ábra) megkönnyíti a billentyű vagy a rotátor tartását a műtét alatt. A műszerfogantyú egy markolatból, egy hajlítható szárból és egy csúcsból áll.

Rotátor

A billentyű rotátora (5. ábra) helyben lévő billentyű átírányításához használható, illetve a vitorla mobilitásának megerősítésére. A rotátor műanyag fejből és középen elhelyezett vitorla mérőtűből, valamint egy csatlakoztatott fogantyúból áll.

A rotátor a mellékelt műszerfogantyúval vagy anélkül is használható. A rotátornak a műszerfogantyúhoz való rögzítésére helyezze be a műszerfogantyú végét egyenesen a rotátor fogantyújának végén lévő vátatba. Ha enyhén benyomja, a rotátor a helyére kattan.

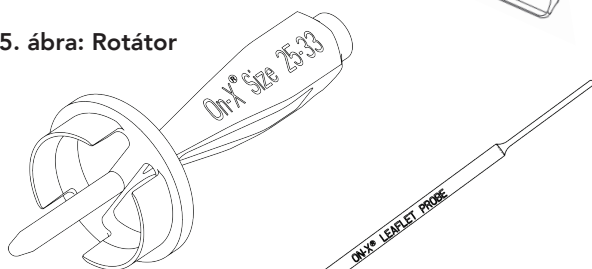
Vitorla mérőtű

A vitorla mérőtű (6. ábra) egy rugalmas rúd kúp alakú végekkel. A vitorla mérőtű a vitorlák óvatos mozgatásához használható annak ellenőrzése érdekében, hogy ezek szabadon nyithatók és zárhatóak.

4. ábra: Műszerfogantyú



5. ábra: Rotátor



6. ábra: Vitorla mérőtű



8.5 Tartozék tisztítása és sterilizálása

Az On-X prosztetikus szívbillentyű beültetéséhez szükséges műszereket külön szállítják le, NEM STERILEN, ezért ezeket használat előtt meg kell tisztítani és sterilizálni kell. A standard kórházi sebészeti eszközök tisztítási eljárásai alkalmazandók. Megjegyzés: a fémes műszer titánból készül. A műanyag műszer polifenil-szulfonból készül. Az ezen műszerekben használt anyagok ellen képesek állni a standard gőz- és hirtelen gőzsterilizációnak.

FIGYELMEZTETÉS: Ezek a műszerek NEM sterilek. Meg kell tisztítani és sterilizálni, mielőtt használja.

FIGYELMEZTETÉS: NE sterilizálja a műszereket a gőzsterilizálástól eltérő módon. Más sterilizálási módszerek alkalmazása néhány darabot károsíthat.

FIGYELMEZTETÉS: A rotátort ki kell venni a fogantyúból használat után és tisztítás előtt. A rotátor műszerfogantyúból történő kivételéhez a behelyezési erőnél nagyobb erő szükséges.

9. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

FIGYELMEZTETÉS: NE használja az On-X prosztetikus szívbillentyűt, ha:

- a protézis leesett, megsérült, illetve bármilyen tekintetben nem megfelelő módon kezelték;
- lejáratí ideje elmúlt;
- a biztonsági zár elszakadt;
- a függőcímkén lévő gyártási szám nem egyezik a tartó címkéjén lévő gyártási számmal.

9.1 Az orvosi képzés

Nem szükséges külön képzés az On-X szívbillentyű-bioprotézis beültetéséhez. A protézis beültetési technikája hasonló bármilyen mechanikus szívbillentyű-protézis beültetéséhez.

9.2 Sterilizálás és újristilizálás

Az On-X prosztetikus szívbillentyű steril. Ha a sterilitás lejáratí dátuma elmúlt, vagy ha a külső dobozból kivéve a billentyű tartálya sérült, vagy a sterilítási gát törött, akkor ne használja a billentyűt. Hívja az On-XLTI vevőszolgálatot, és intézze el a billentyű visszaküldését és csere kapását.

FIGYELMEZTETÉS: Ha a műtét alatt a billentyűt kivesszi a tartályból, de nem használja, akkor tilos viszcsumagolni vagy újristilizálni. Ebben az esetben a billentyűt vissza kell küldeni az On-XLTI-nek. Bármiféle visszaküldés előtt hívja információért a vevőszolgálatot.

FIGYELMEZTETÉS: Ne sterilizálja újra az On-X prosztetikus szívbillentyűt.

9.3 Mozgatási és előkészítési utasítások

VIGYÁZAT: A protézist kizárólag az On-XLTI On-X prosztetikus szívbillentyű műszereivel kezelje. A billentyű méretének kiválasztása során - csak On-XLTI On-X prosztetikus szívbillentyű méretezőt használjon; más méretező használata nem megfelelő billentyű kiválasztását eredményezheti.

VIGYÁZAT: Ügyeljen, hogy a billentyű szénfelületeihez ne érjen hozzá sem kesztyűs ujjával, sem fém- vagy csiszolóeszközzel, mivel ez szabad szemmel nem látható módon károsíthatja a billentyű felületét, ami a billentyű felgyorsult szerkezeti működési zavarához, a vitorla kiszabadulásához vezethet, vagy gócként szolgál a vérrögképződéshez.

VIGYÁZAT: Ne nyomja meg túl erősen a billentyű nyílását vagy a vitorlákat, mert a protézis károsodhat.

Műtős nővér

1. A külső dobozon ellenőrizze az érvényességi időt.

FIGYELMEZTETÉS: NE használja az On-X prosztetikusszívbillentyűt, ha az érvényességi idő lejárt. Ha a billentyű nem használt, műanyag tartálya nem sérült, és a sterilitás érvényességi ideje lejárt, a billentyűt vissza kell küldeni az On-XLTI céghez.

2. Vegye ki a billentyű tartályát és a tájékoztatókat a külső dobozból. Vizsgálja meg a tartályt a sérülésekre vonatkozóan.

FIGYELMEZTETÉS: NE használja az On-X prosztetikusszívbillentyűt, amennyiben a protézis leesett, károsodott, vagy bármilyen más értelemben szakszerűtlen bánásmódban részesült. Ha bármilyen sérülést talál, használjon másik billentyűt, és rendezze el a visszaküldést az On-XLTI vevőszolgálatával.

3. Töltse ki az implantátum regisztrációs kártyáját azokkal az adatokkal, amelyekkel a helyi törvény megengedi, és minél hamarabb küldje vissza az On-XLTI cégnek. Ez lehetővé teszi, hogy a beteget felvegyék a követési adatbázisba, ami fontos lehet a billentyűvel kapcsolatos jövőbeli észrevételeket illetően. Adja oda a betegnyilvántartó kártyát a betegnek, vagy tegye be a betegfeljegyzései közé.

4. Nyissa ki a külső tartályt

Csavarja le a külső fedél csomagolását: Forgassa a fedelet az óramutató járásával ellenkező irányba, amíg meg nem áll, majd emelje le a fedelet a tartályról (7a ábra).

Húzza le a Tyvek® fedél csomagolását: Markolja meg a fedél lehúzó fűlsarkát, és húzza vissza a tartály közepé felé (8a ábra). Folytassa a lehúzást, amíg a fedelet teljesen le nem veszi.

5. A műtősnő kiveheti a steril, belső tartályt a külső tartályból, óvatosan emelve a húzófület, amely a belső tartály tetejéhez csatlakozik (7b vagy 8b ábra). Ezt követően a belső tartály ráhelyezhető a műszertálcára. Más módon a belső tartály úgy helyezhető a steril területre, ha óvatosan felfordítjuk a külső tartályt egy kissé a steril mező fölé (7c vagy 8c ábra), és engedjük, hogy a belső tartály kicsússzon a steril mezőre.

Műtősnő/sebész:

1. Ellenőrizze a belső tartály biztonsági zárszalagját.

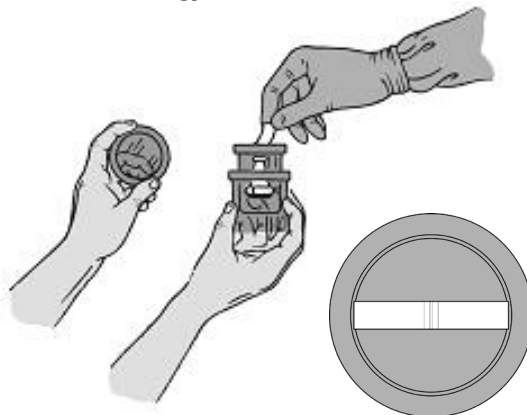
FIGYELMEZTETÉS: NE használja az On-X prosztetikusszívbillentyűt, ha a biztonsági zárszalag törött. Ha a biztonsági zárszalag törött, használjon másik billentyűt, és rendezze el a visszaküldést az On-XLTI vevőszolgálatával.

Lecsavarható fedél elrendezés

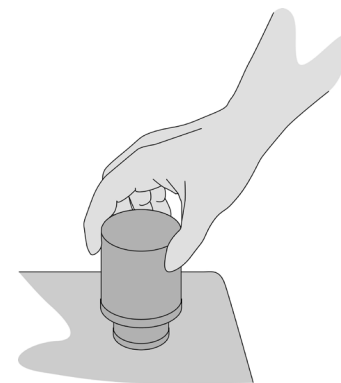
7a. ábra Csavarja le a külső fedelet



7b. ábra Vegye ki a fül húzásával...



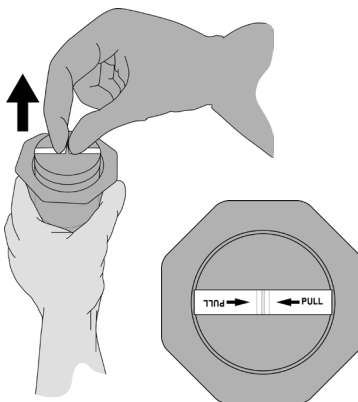
7c. ábra ...vagy fordítsa ki steril helyre

**Lehúzható fedél elrendezés**

8a. ábra Húzza le a külső fedelet



8b. ábra Vegye ki a fül húzásával...



8c. ábra ...vagy fordítsa ki steril helyre

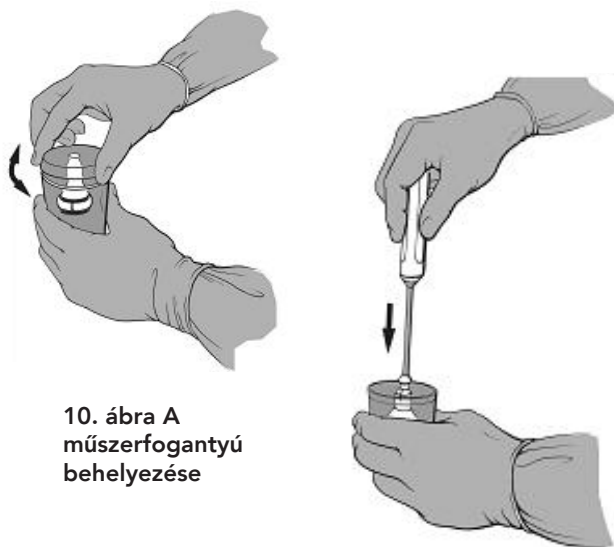


- Nyissa ki a belső tartályt, óvatosan csavarva a fedelet, hogy eltörjön a hozzáférést gátló tömítés (9. ábra), majd leemelve a fedelet az alapról.
- Nyomja a műszer fogantyújának hegyét a billentyű-tartón található horonyba, amíg nem kattant be jól a helyére (10. ábra). Óvatosan emelje ki a billentyűt a tartályból, és tolja le a tartólemezt a tartóról.

Kesztyűs kézzel, könnyű markolattal óvatosan ragadja meg a varrógyűrűt, és finoman forgassa a műszerfogantyút az egyik irányba. A billentyűnek könnyedén kell forognia a varrógyűrűben. Állítsa le a forgatást a forgótengellyel jelölt tájolósi jellel tesztelve.

FIGYELMEZTETÉS: NE használja az On-X prosztetikusszívbillentyűt, ha a billentyű nem forog könnyen. Használjon másik billentyűt, és rendezze el a visszaküldést az On-XLTI vevőszolgálatával.

9. ábra A belső tartály kinyitása



10. ábra A műszerfogantyú behelyezése

- Vesse össze a függőcímkén lévő gyártási számot a külső tartály címkéjével.

FIGYELMEZTETÉS: NE használja az On-X prosztetikusszívbillentyűt, ha a függőcímkén lévő gyártási szám nem egyezik a tartály címkéjén lévő gyártási számmal. Használjon másik billentyűt, és rendezze el a visszaküldést az On-XLTI vevőszolgálatával.

- Távolítsa el a gyártási számot tartalmazó függőcímkét, elvágva a szövetet, amely a billentyűn tartja. Közvetlenül eltávolítása után a címkét szükség esetén fel lehet használni a sterilitás standard biológiai eljárásokkal való ellenőrzésére.
- A billentyű most már beültethető. A beültetés alatt az elhelyezést megkönnyíti, ha a műszerfogantyú szárát a fogantyú és a szár végét markolva meghajlítja. Kerülje a billentyű megmarkolását.

FIGYELMEZTETÉS: NE használja a billentyűt emelésre a műszerfogantyú hajlításában. Ez megsértheti a szelepet, és mechanikai hibához vezethet.

9.4 Az eszköz beültetése

FIGYELMEZTETÉS: Használat előtt minden kiegészítő műszert meg kell tisztítani és sterilizálni kell a műszerek utasításai szerint.

Méretezés

Csak On-X prosztetikusszívbillentyű méretezőt használjon az annulus méretezéséhez. A méretezők hengeres, kúpos és aorta replika végeket tartalmaznak. A méretező kiválasztásának megkönnyítése érdekében lásd a 2. táblázatot.

A hengeres méretezők a 19-25 mm-es billentyűméreteknek felelnek meg. A kúpos méretezők a 27/29 mm-es és 31/33 mm-es billentyűméreteknek felelnek meg. Az ilyen típusú méretezők használhatók az aorta és mitrális billentyűkhöz is.

A megfelelő billentyűméretet a méretező kényelmes, nem szoros illeszkedésével kapja az annuluson belül. Ha az illeszkedés kényelmes, a megfelelő billentyűméretet a méretezőn lévő azonosító jel jelzi. Az On-X mitrális Conform-X prosztetikusszívbillentyűk használhatók, amikor kényelmes illesztés van a 25-ös és 33-as méretnél vagy ezek között.

Minden aorta billentyűmérethez külön aorta replika méretezők vannak mellékelve. A 19 mm – 25 mm közötti méretű aortabillentyűk esetében aorta replika méretezőket használnak annak ellenőrzésére, hogy az aortabillentyű megfelelően illeszkedik-e az annulusba, és a koszorúerek szabadon maradnak-e. A 19-25 mm-es méretű aorta billentyűk standard, Conform-X és anatómiai varrógyűrű konfigurációkkal úgy illeszkednek az annulusba beültetéskor, hogy a szabadon álló szénszál peremek az annulusban, míg a varrógyűrű intraszupra-annulárisan helyezkedjenek el (11. ábra).

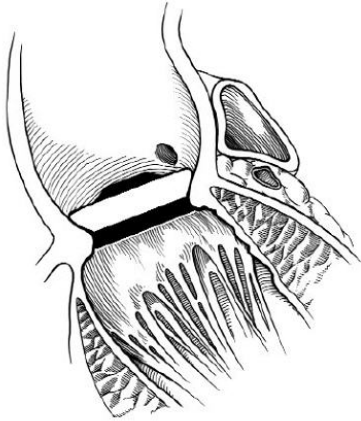
FIGYELMEZTETÉS: NE méretezze a varrógyűrűt 19-25 mm-es aortabillentyűre, hogy illeszkedjen az annulusba.

A 27/29 mm-es aortabillentyűket standard, Conform-X és anatómiai varrógyűrű konfigurációkkal intraannuláris pozícióba kell elhelyezni, és ezek el vannak látva egy replika méretezővel, hogy ezt az elhelyezést utánozzák.

Az összes mitrális billentyű, beleértve az On-X mitrális Conform-X prosztetikusszívbillentyűt, supraannuláris helyzetben elhelyezhető (12. ábra).

VIGYÁZAT: Kerülje a billentyű túlméretezését, mivel ez a billentyűfunkcióval interferenciához vezethet.

11. ábra Aorta replika méretezők ellenőrzik az aorta billentyűt



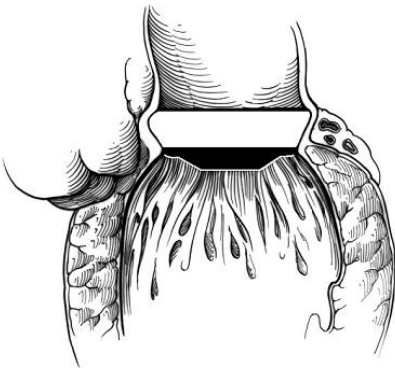
9.5 Varrástechnikák

A varrástechnikák a beültető sebész döntése és a beteg állapota függvényében változnak. Az aortabillentyű úgy van tervezve, hogy a szövet annulus felfeküdjön a nyílás peremére. A sebészek között általános az egyetértés abban, hogy a nem görbülő matracöltési varrástechnika, tamponokkal vagy anélkül, biztosítja a billentyű annulusának a legjobb illeszkedését a perem külső felületéhez.

A mitrális billentyűket általában tamponos vagy nem tamponos görbülő matracöltési technikával ültetik be, habár a nem görbülő és folyamatos öltési technikák is sikerrel használhatók.

VIGYÁZAT: A billentyű behelyezésekor biztosítsa, hogy a vitorla mozgását ne zavarja varróanyag vagy anatómiai szerkezet. A billentyű forgási képessége segíthet a rendellenes maradék patológia elkerülésében, amely zavarhatja a vitorla mozgását.

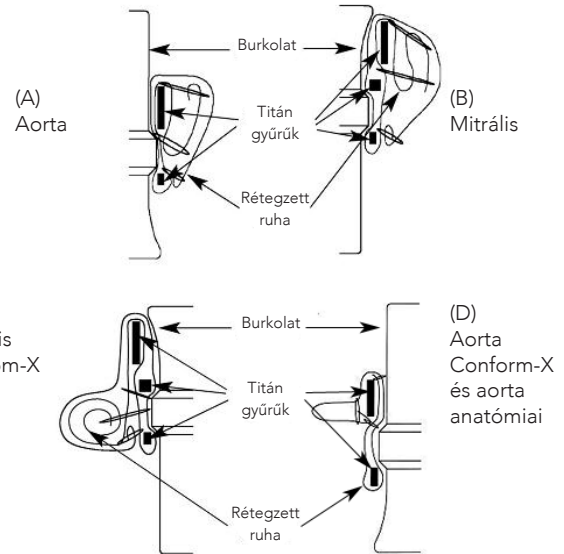
12. ábra Szupraannuláris billentyűelhelyezés



A varratokat át kell húzni a varrógyűrű középpontján. Ez lehetővé teszi, hogy a varrógyűrű rugalmas maradjon és illeszkedjen az annulushoz. Azt is megakadályozza, hogy a varrótű hozzáérjen a varrógyűrűben lévő (13. ábra) titán gyűrűkhöz. A varrógyűrűn lévő irányjelek a varrat elhelyezésében segítenek.

VIGYÁZAT: Anatómiai varrógyűrű esetében a három billentyű csontvarratnál található varratnak illeszkednie kell a három irányjelhez a varrógyűrűn.

13. ábra Varrógyűrű keresztmetszet

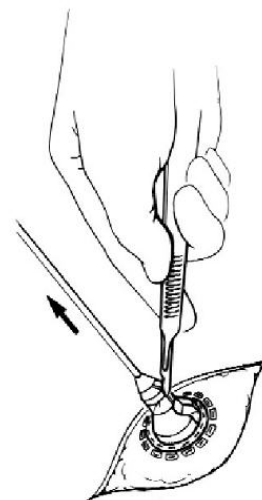


Amikor minden varrat a helyén van, a billentyű előrehalad az annulusba, és a varratok rögzülnek. Aortabillentyűk esetében ajánlatos az első 3 csomót egymástól egyenlő távolságra és a csontvarratok között félúton rögzíteni, hogy a billentyű stabilan helyezkedjen el az annulusban. A tartó úgy távolítható el a billentyűből, hogy óvatosan elvágja a rögzítő varratot a 14. ábrán látható módon, majd finoman kiemeli a billentyűtartót a billentyű fogantyújával.

FIGYELMEZTETÉS: NE próbálja visszahelyezni a billentyűtartót a billentyűbe, miután eltávolította azt. Az aorta és mitrális billentyű az egyes billentyűtípusokra specifikus egyirányú billentyűtartókat használják. (2. ábra)

VIGYÁZAT: Az öltési csomókat rövidre kell vágni, hogy elkerüljön bármilyen potenciális interferenciát a vitorla mozgásával.

14. ábra A billentyűtartó kivétele



9.6 A vitorla mozgásának felmérése és a billentyű forgása

A vitorla mozgásának ellenőrzése

Miután a billentyű a helyére került, ellenőrizni kell a vitorlák szabad mozgását. A vitorla mozgékonyágának ellenőrzéséhez használja a rotátor mérőtűt vagy a vitorla mérőtűt, amellyel a vitorlák finoman mozgathatók, és ellenőrizhető, hogy ezek szabadon nyithatók és zárhatók.

FIGYELMEZTETÉS: Csak On-XLTI On-X vitorla mérőtűvel vagy a rotátor végén található vitorla mérőtűvel ellenőrizze a vitorla mozgékonyágát.

Forgatás

Ha a vitorlák nem mozognak szabadon, finoman forgassa a billentyűt mindkét irányba, amíg el nem éri azt a helyzetet, ahol a vitorlák nem érintkeznek.

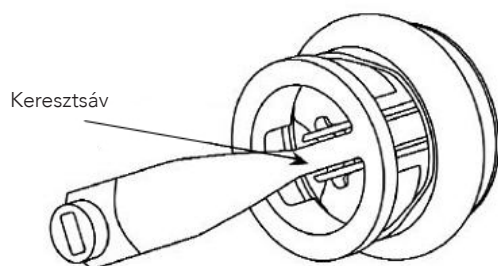
VIGYÁZAT: Ne próbálja meg forgatni a billentyűt, ha forgatáskor jelentősebb ellenállásba ütközik. A billentyű helyben való forgatásához szükséges nyomotéknak körülbelül ugyanakkorának kell lennie, mint ami a forgatás beültetés előtti ellenőrzéséhez szükséges. Ha jelentősen nagyobb nyomoték kell a forgatáshoz, ne próbálkozzon a forgatással. Ha a forgatás szükséges, de nem lehet végrehajtani, vegye ki a billentyűt.

A rotátor a mellékelt műszerfogantyúval vagy anélkül is használható. Szükség esetén erősítse a rotátorra a műszerfogantyút, behelyezve a műszerfogantyú végét a rotátor fogantyúja végén lévő vágásba, amíg az szilárdan a helyére nem kattant.

FIGYELMEZTETÉS: Csak - az On-XLTI On-X rotátort használja a billentyű helyben való forgatásához. Csak megfelelő méretű rotátort használjon. Nem megfelelő méretű rotátor használata károsíthatja a billentyűt.

Amikor a rotátor vitorla mérőtűje a vitorlák között van, és a kereszttrúd a billentyű forgástengelyével egyvonalban van, óvatosan helyezze be a billentyű rotátort a billentyűbe, amíg az könnyedén nem rögzül a helyén (15. ábra).

15. ábra A billentyűrotátor behelyezése



VIGYÁZAT: A rotátor behelyezését nem szabad erőltetni. Ha akadályba ütközik, álljon le a behelyezéssel, vegye ki és állítsa be újra a rotátort, mielőtt újból megpróbálná behelyezni.

A forgatás után ellenőrizze újból a vitorla mozgását. Ha a vitorla nem mozgatható akadálymentesen, vegye ki a billentyűt.

9.7 A billentyű orientációja

Aorta:

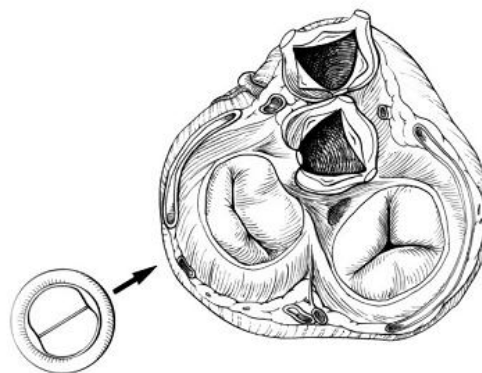
Klinikai vizsgálatok alapján az aorta On-X prosztetikus szívbillentyűnek nincs preferált orientációja standard, Conform-X vagy anatómiai varrógyűrű konfigurációkkal.

VIGYÁZAT: Amint beültette a billentyűt, szemmel ellenőrizze, hogy a koronária ostia mentes-e potenciális interferenciától.

Mitrális:

Az irodalom szerint a mitrális billentyű forgástengelyének anti-anatómiai helyzetben kell lennie. Lásd a 16. ábrát.

16. ábra A mitrális billentyű forgástengelye anti-anatómiai helyzetben



Mitrális standard és Conform-X

10. MŰTÉTI BEAVATKOZÁS UTÁNI INFORMÁCIÓK

10.1 Kompatibilitási vizsgálat mágneses rezonanciás képalkotással (magnetic resonance imaging, MRI)

*Megjegyzés: A következő MRI vizsgálat eredményei On-X prosztetikus szívbillentyű valamennyi méretére és varrókeret-konfigurációjára vonatkoznak.

MR-kondicionális:



Az On-X szívbillentyű-protézisről, a 25-33-as méretű mitrális Conform-X szívbillentyű-protézisről*, megállapították, hogy MR-kondicionális a Vizsgálatok és Anyagok Amerikai Szabványügyi Intézetének (American Society For Testing And Materials, ASTM) nemzetközi terminológiája szerint, Megnevezés: F2503-08. Mágneses rezonanciás környezetben használt orvostechnikai eszközök és egyéb biztonsági részegységek jelölésének bevett gyakorlata.

ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

A nem klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a 25-33 méretű mitrális On-X Conform-X szívbillentyű-protézis MR-kon-dicionális. Az a beteg, akinek ilyen eszközt ültettek be, közvetlenül a beültetés után vizsgálható az alábbi körülmények között:

Statikus mágneses tér:

- 3 Tesla vagy alacsonyabb statikus mágneses mező
- A mágneses tér maximális térgradiense 720-Gauss/cm vagy kisebb

MRI-vel összefüggő melegedés:

Nem klinikai vizsgálatban az On-X szívbillentyű protézisben, a 25 – 33-as méretű mitrális Conform-X szívbillentyű-protézisben az alábbi hőmérséklet-növekedés lépett fel a 15 percig végzett MRI során (vagyis, impulzus-szekvenciánként) a 3-Tesla mértékű (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR rendszerben:

A legnagyobb hőmérsékletváltozás +1,6°C

Ennélfogva a 25-33-as méretű On-X mitrális Conform-X szívbillentyű-protézisen, 3-Tesla fluxussűrűségű RF adó-vevő testtekerccsel 2,9-W/kg átlagos teljes test SAR értékű (vagyis 2,7-W/kg-os kalorimetriásan mért teljes test átlagos értékű) MR rendszeren végzett melegedési próbái, azt mutatták, hogy ezen sajátos körülmények között bekövetkezett legnagyobb mértékű melegedés kisebb vagy egyenlő volt mint +1,6°C.

Műtermékre vonatkozó információk:

Az MR felvétel minősége romlik, ha a vizsgált terület megegyezik a 25-33-as méretű On-X mitrális Conform-X szívbillentyű-protézis által elfoglalt területtel, vagy ahhoz viszonylag közel van. Ennélfogva szükség lehet az MR képalkotási paraméterek optimalizálására az eszköz jelenlétének ellensúlyozására.

Impulzus-szekvencia	Üres jel méret (mm ²)	Sík tájolás
T1-SE	1 090	Párhuzamos
T1-SE	686	Függőleges
GRE	1 478	Párhuzamos
GRE	1 014	Függőleges

10.2 Visszaküldött termékek

Bármely termék visszaküldéséhez az On-XLTI vevőszolgálatának előzetes engedélye szükséges. A billentyűvel vagy a visszaküldési engedéllyel kapcsolatos bármely kérdéssel forduljon a vevőszolgálathoz.

Engedélyezve az alábbi U.S. szabadalmi számokkal: 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; sorozatszám 09/010,449 engedélyezve; sorozatszám 09/224,816 engedélyezve, illetve más engedélyek és szabadalmak függőben.

11. BETEG ADATAI

11.1 A beteg regisztrálása

Minden billentyű csomagolásában van egy Betegnyilvántartó kártya és egy Implantátum regisztrációs kártya. Az On-XLTI kéri, hogy az Implantátum regisztrációs kártyát azonnal töltsék ki, és a levélmásolatot küldjék vissza az On-XLTI vevőszolgálatának. Több billentyű beültetése esetén a kártya minden egyes billentyűre kitöltendő. Az On-XLTI ezeket az adatokat értesítési célokra és a kórházon belüli készletpótlás elősegítésére használja. Minden betegadat szigorúan bizalmas marad, és a betegazonosító adatok kiadását vissza lehet utasítani, ha a törvény ezt megengedi.

11.2 Betegnyilvántartó kártya

A protézishez Betegnyilvántartó kártyát mellékelnek. A betegeket arra kell ösztönözni, hogy töltsék ki a kártyát, és mindig vigyék magukkal.

11.3 Betegtájékoztató füzet

Az On-XLTI elérhetővé tette a betegtájékoztatót, amelyről az orvos eldönti, hogy odaadja-e a betegnek az elbocsátás előtt. A tájékoztató másolatai elérhetők kérésre az On-XLTI kereskedelmi képviselőjétől.

12. A JÓTÁLLÁS KORLÁTOZÁSA

A korábban felsorolt szövődmények miatt, amelyek bármely szívbillentyű-protézis használata esetén előfordulhatnak, valamint a szintén korábban felsorolt, a beültetés előtt, során vagy után előforduló potenciális egészségkárosodás miatt, az On-XLTI csak azért áll jót, hogy a termék megfelel az On-XLTI standard műszaki jellemzőinek. A termék használat közbeni működését illetően az On-XLTI semmilyen egyéb jótállást nem vállal, az On-XLTI-t a termék használatával kapcsolatos semmilyen kockázatot nem terheli felelősség. A termék használatával kapcsolatos minden kockázatot a vásárlót terheli a felelősség. Az On-XLTI a terméket illetően kizár minden egyéb, kifejezett vagy feltételezett jótállást, beleértve, de nem kizárólagosan a termék piacképességét vagy egy adott célra való alkalmasságát. Az On-XLTI nem felelős a termék használatával kapcsolatos semmilyen közvetlen, különleges, járulékos vagy véletlen kárért. Egyetlen személynek sincs felhatalmazása ezen feltételek bármelyikének a módosítására, vagy arra, hogy az On-XLTI cégtől további kötelező felelősségvállalást vagy jótállást kérjen a termék használatával kapcsolatban.

A FÜGGELÉK

Az FDA által megkövetelt klinikai információk (USA)

1. NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK

Az európai forgalomba hozatal előtti vizsgálatban összesen 184 aorta On-X prosztetikus szívbillentyűt ültettek be 184 betegbe 11 központban. Az átlagos utánkötés 2,2 év volt (0-4,0 év közötti tartományban), összesen 411,8 beteg-évvél. Mitrális helyzetben 229 billentyűt ültettek be 229 betegbe 16 központnál. Az átlagos mitrális utánkötés 1,8 év volt (0-4,5 év közötti tartományban), összesen 417,9 beteg-évvél.

Az aorta betegeknél összesen 7 haláleset történt a vizsgálat alatt, és ezekből 2 billentyűvel volt kapcsolatos. Az aortabillentyűvel összefüggő halál okai a korai thromboembólia (1 beteg) és a hirtelen, megmagyarázhatatlan halál (1 beteg) volt. Mitrális betegeknél összesen 18 haláleset történt a vizsgálat alatt, és ezekből 3 billentyűvel volt kapcsolatos. A mitrális billentyűvel összefüggő halál okai a korai, kontrollálatlan vérzés (1 beteg) és a hirtelen, megmagyarázhatatlan halál (2 beteg) volt.

1.1 Megfigyelt nemkívánatos események

Nemkívánatos eseményeket jelentettek a klinikai vizsgálatban, ahogyan a 3. és 4. táblázatban látható.

2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

2.1 Forgalomba hozatal előtti vizsgálatok

Az On-X prosztetikus szívbillentyű forgalomba hozatal előtti klinikai vizsgálatai a billentyű biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálja aorta és mitrális billentyű behelyezésnél. 1996-2000 között vontak be 11 központnál izolált aorta szívbillentyű-cserét igénylő betegeket egy nemzetközi, multicentrikus, prospektív, nem randomizált vizsgálatba retrospektív kontrollokkal. 1996-2001 között vontak be 16 központnál izolált mitrális szívbillentyű-cserét igénylő betegeket egy nemzetközi, multicentrikus, prospektív, nem randomizált vizsgálatba retrospektív kontrollokkal.

Az aorta kohorszban 184 beteg volt (121 férfi, 63 nő), akik kora 20-80 év volt (átlag: 60,2 év). Az összesített utánkötések száma 411,8 beteg-év volt 2,2 év átlagos utánkötéssel (SD = 0,8 év, tartomány = 0-4,0 év). A mitrális kohorszban 229 beteg volt (86 férfi, 143 nő), akik kora 21-78 év volt (átlag: 59,2 év). Az összesített utánkötések száma 417,9 beteg-év volt 1,8 év átlagos utánkötéssel (SD = 1,3 év, tartomány = 0-4,5 év). Az 5. és 6. táblázat bemutatja a preoperatív és operatív betegek életkori adatait. Az 1. diagram megmutatja a beültetett betegek számát az utánkötés időtartamához képest. A 7. táblázat bemutatja az implantátum adatait billentyűméret szerint, beleértve a beültetett betegek számát és a beteg-évek számát.

A vizsgálat biztonságossági végpontjai a szövődmények voltak; vérvizsgálatokkal igazolták az egyes szövődmények

meglétét vagy hiányát. A biztonságossági eredmények összefoglalva a 3. és 4. táblázatban találhatóak. A hatékonysági végpontok a New York Heart Association (NYHA) osztályozása és az echokardiográfiai értékelések voltak. A NYHA és véradatokot műtét előtt, közben és után szerezték be 3-6 hónappal, egy évvel és ezután évente. A hemodinamikai adatokat elbocsátáskor és egy évnél szerezték be. A 8. és 9. táblázat ezen hatékonysági eredményeket mutatja be.

2.2 Alsó cél véralvadásgátlás forgalomba hozatal utáni vizsgálata

A prospektív, randomizált On-X véralvadásgátló klinikai vizsgálat (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial, PROACT) azt értékeli, hogy biztonságos és hatásos-e az On-X szívbillentyű-protézis implantátummal rendelkező betegek esetében az Amerikai Kardiológusok Kollégiuma/ Amerikai Szívtársaság (American College Of Cardiology/ American Heart Association, ACC/AHA) vagy az Amerikai Mellkasbetegségek Orvosi Kollégiumának (American College Of Chest Physicians, ACCP) iránymutatása szerint a kétvitorlás mechanikus billentyűprotézist kapó betegek számára jelenleg javasoltnál kevésbé agresszív véralvadásgátló kezelést. A bevonás és elemzést befejező első kohorszot a standard véralvadásgátló kezelésnek az 1,5 – 2,0 közötti célértékű nemzetközi normalizált aránnyal (International Normalized Ratio, INR) való összehasonlítására használták olyan nagy kockázatú betegeknél, akiknek aorta-billentyűcserére (aortic valve replacement, AVR) van szüksége.

Vizsgálati elrendezés és a betegek kiválasztása

A PROACT vizsgálat nagy kockázatú AVR karja prospektív, randomizált, nem vak, kontrollált vizsgálat volt, amely összehasonlította az eredményeket az On-X billentyűvel végzett AVR után. Ez 36 észak-amerikai vizsgálóhelyet magába foglaló többközpontú vizsgálat volt, amelyek közül 35 vizsgálóhely az Egyesült Államokban, és 1 vizsgálóhely Kanadában volt. Ebbe a kohorszba 425 beteget vontak be az AVR elvégzésére azon betegek közül, akiknél nagy volt a billentyű-trombózisnak és a thromboembóliának a kockázata. A bevonás 2006 júniusában kezdődött, és a nagy kockázatú AVR csoport számára 2009 októberében zárult. 2014. szeptember 1-ig álltak rendelkezésre utánkötési adatok ehhez a jelentéshez. Az elsődleges végpontok a billentyű-trombózis, thromboembólia (TE), vérzés, újraműtés, eltávolítás és bármely okból bekövetkező és a billentyűvel összefüggő elhalálozás voltak, ahogy azt a Mellkasebészek Társasága/Mellkasebészek Amerikai Szövetsége (Society Of Thoracic Surgeons/American Association For Thoracic Surgery, STS/AATS) iránymutatása a billentyűvel kapcsolatos vizsgálatok esetében meghatározta. A 2 csoport közötti non-inferioritást kellett értékelni a billentyű-trombózis, thromboembólia és vérzési arány együttesét, és az 1,5%-os (abszolút) non-inferioritási határértéket alkalmazva. A mintaméret-becslés meghatározásához egyoldalas aránypárpróbát használtak 0,05-os I. típusú hibával és 80%-os erővel, a non-inferioritási hipotézis ellenőrzésére.

A betegek beválasztási kritériumai

A betegek beválasztási kritériumai az alábbiak voltak:

1. Olyan betegek, akiknél az izolált AVR klinikailag javallt
2. Az alábbi betegségekben szenvedő betegek, amelyek miatt a beteg a „nagy kockázatú” csoportba sorolható: krónikus pitvarfibrilláció, bal kamrai ejekciós frakció < 30%, bal pitvar megnagyobbodása > 50 mm-es átmérő, spontán echokardiográfiás kontraszt a bal oldali pitvarban, vaszkuláris patológiás elváltozások, neurológiai események, fokozott alvadékonyság (alább meghatározva), bal vagy jobb kamrai aneurysma, vérlemezkeválasz hiánya aspirinre vagy klopidogréllre és ösztrogén-pótló kezelést kapó nők
3. Egyidejű szívűtét, többek között arteria coronaria bypass graft, mitrális vagy trikuszipidális billentyűrekonstrukció, felszálló aorta csere és maze beavatkozás meg volt engedve
4. Felnőtt betegek (legalább 18 évesek)

A betegek kizárási kritériumai

A betegek fő kizárási kritériumai az alábbiak voltak:

1. Jobb oldali billentyűcsere
2. Kettős (aorta plusz mitrális) billentyűcsere
3. Olyan betegek, akik a beültetés idején aktív endocarditisben szenvedtek
4. Korábban megerősített vagy feltételezett thromboembóliás esemény, amely a bevonás előtti utolsó éven belül következik be vagy szűnik meg
5. Vészhelyzetben lévő betegek

A fokozott alvadékonyság az AVR betegekben a műtéti beavatkozás előtt és a warfarin kezelés elkezdése előtt elvégzett alábbi vérvizsgálatokkal volt meghatározva: aktivált protein C rezisztencia (V. véralvadási faktor Leiden mutációja), prothrombin-mutáció, antithrombin-III-aktivitás, protein C aktivitás, protein S aktivitás, VIII. véralvadási faktor aktivitás és alacsony denzitású lipoprotein-koleszterin. Az AVR-en átesett betegek aspirinrel vagy klopidogrélllel szembeni ellenállását klinikai laboratóriumi vizsgálati eredményekből határozták meg: vizeleti 11-dehidro-tromboxán B2 (később vér tromboxán A2-re módosult) aspirin esetében és a P2Y12 antitest gátlása klopidogréll esetében.

Randomizálás a vizsgálati és kontroll csoportokba

Minden beteg megszokott adagban kapott warfarint 2,0 – 3,0 közötti INR célértékkel, plusz napi 81 mg aspirint a beavatkozás utáni első 3 hónapban. A randomizálást 90 nappal a műtéti beavatkozás után végezték, standard randomizációs Mersenne Twister algoritmust használva egy internetes randomizációs modulon keresztül.

Vizsgálati csoport: A műtéti beavatkozás utáni első 3 hónapban warfarint 2,0 – 3,0 INR célértékű warfarint

alkalmaztak napi 81 mg aspirinrel együtt. 3 hónap után a warfarin adagot 1,5 – 2,0 INR célértékre csökkentették, és 81 mg aspirinrel együtt adagolták.

Kontroll csoport: A műtéti beavatkozás után, a vizsgálati időszak folyamán 2,0 – 3,0 INR célértékű warfarint adagoltak napi 81 mg aspirinrel együtt.

A vizsgálati csoportban lévő minden beteget, akinél thromboembóliás esemény fordult elő, átállítottak standard véralvadásgátló kezelésre (INR, 2,0 - 3,0 plusz napi aspirin 81 mg), habár ezek a betegek a vizsgálati csoportban maradtak a szándékolt kezelés szerint.

Elsődleges végpontok

Az elsődleges végpontok major vérzéses eseményeket, minor vérzéses eseményeket, átmeneti iszkémiás rohamot (transient ischemic attack, TIA), iszkémiás sztrókot, billentyű-trombózt, ezen események együttesét, ismételt műtéti beavatkozást, eltávolítást és bármely okból bekövetkező és a billentyűvel összefüggő elhalálozást foglaltak magukba.

Másodlagos végpontok

A másodlagos végpontok endocarditist, hemolízist, hemolitikus anémiát, paravalvuláris szivárgást, strukturális és nem strukturális jellegű működészavart, műtéti beavatkozás utáni NYHA funkcionális osztályt és echokardiográfiás hemodinamikát (csúcsgradiens, átlagos gradiens, hatékony nyílás terület és billentyűelégtelenség) foglaltak magukba.

Utánkövetési ütemterv

A betegek utánkövetése vizsgálohelyi viziteken történt 3 hónappal, 6 hónappal és 1 évvel a műtéti beavatkozás után, majd évente a 2. - 5. években, akár a 8. műtéti beavatkozás utáni évig, hogy összegyűjtsék az FDA által előírt 800 utánkövetési betegévet. Ezen vizitek során elektrokardiográfiát vagy echokardiográfiát végeztek, ha a protokoll előírta, és ha klinikailag indokolt volt. Az utánkövetést minden warfarin fenntartó kezelést kapó beteg esetében elvégezték, heti otthoni INR vizsgálatot végezve a központ telefonján vagy az internetes adatbázison keresztül. Az utánkövetési időszak 2014. szeptember 1-ig tartott, és a betegek 98%-a esetén végezték el.

Az INR kezelése

A randomizáláskor minden beteg kapott otthoni INR monitorot. Az INR ellenőrzését heti otthoni vizsgálatokkal tartották fenn, a vizsgálohelyeken a warfarin adag vizsgálohelyeken végzett módosításával, az INR változékonyságának minimálisra csökkentése és az INR céltartományban az idő maximálisra növelése érdekében. Az otthoni monitorozás megfelelőségét a havonta végzett vizsgálatok gyakorisága határozta meg.

Statisztikai elemzés

A leíró statisztikákat, köztük az átlagos és standard eltérés

számbeli értékeit jelentették. A randomizálás előtt előforduló események korai nemkívánatos események voltak, ezeket százalékban számolták ki. Kései (randomizálás utáni) linearizált nemkívánatos események arányait %/betegévben (patient-year, pt-yr) a biztonságossági populáció alapján számolták ki, amelybe minden olyan beteg beletartozik, aki legalább 1 adagot kapott a vizsgálati készítményből. A Kaplan-Meier élettartam-táblázat görbéit az idő az eseményig adatokra számolták ki, a randomizációs ponttól az első eseményig. Az elemzéseket a Statistical Analysis Systems statisztikai szoftver 9.2-es verziójával végezték (SAS Institute, Cary, NC).

EREDMÉNYEK

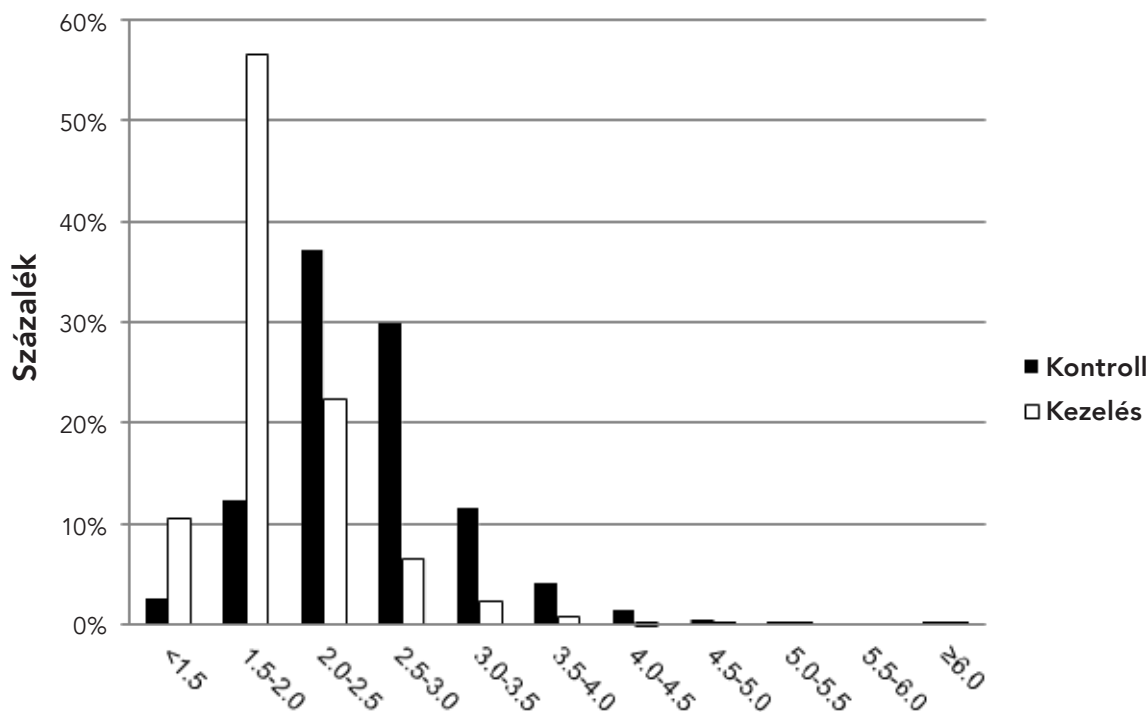
2006 júniusától 2009 októberéig 425 beteget vontak be a PROACT vizsgálat nagy kockázatú AVR karjába. Ezen 425 beteg közül 185-öt randomizáltak a 3 beavatkozás utáni hónap után a vizsgálati csoportba, és 190-et randomizáltak a kontroll csoportba. Az utánkövetési időszak átlagosan 3,82 évig tartott 2014. szeptember 1-től (878,6 betegév a kontroll csoportban és 766,2 betegév a vizsgálati csoportban). A maradék 50 beteget kivonták a vizsgálatból a randomizálás előtt az alábbi okokból: elhalálozás (n = 8), protokoll szerinti nemkívánatos esemény miatti kizárás (n = 10), eltérő vagy nem végeztek műtéti beavatkozást (n = 14), beteg vagy orvos általi visszavonás (n = 11), protokollban lévő kritérium miatti kizárás (n = 3), eltávolítás (n = 1) és utánkövetésből kiesés (n = 3). Az átlagos életkor a műtétnél $55,8 \pm 12,0$ év volt (tartomány, 22 - 85) a kontroll csoport és $54,1 \pm 13,0$ év (tartomány, 20 - 83) a vizsgálati csoport ($p = 0,187$) esetében. A kontroll és vizsgálati csoportokban a betegek 81%-a, illetve 80%-a férfi volt ($p = 0,898$).

A 2 csoport összehasonlításának az eredményei a természetes billentyű patológiás tulajdonságai, a billentyű elváltozások, a műtéti beavatkozás NYHA funkcionális osztályozása, klinikai kockázati tényezők és az abnormális laboratóriumi vizsgálati eredmények tekintetében a 10. táblázatban vannak felsorolva. Statisztikailag jelentős különbségeket nem találtak.

A betegeket akkor tekintették minimálisan megfelelőnek, ha a vizsgálatot legalább havi kétszeri gyakorisággal végezték, körülbelül kétszer gyakrabban, mint a hagyományos INR monitorozást a klinikus járóbeteg rendelőjében. A betegeket akkor tekintették teljesen megfelelőnek, ha esetükben a vizsgálatra havonta 2 – 3 alkalommal került sor. Az ideális otthoni monitorozásnak átlagosan 7 napos időszakot kellett volna eredményeznie a vizsgálatok között. A jelenlegi vizsgálatban a vizsgálatok közötti átlagos időszak 9 nap volt mindkét csoportban. A betegek több mint 80%-a minimálisan megfelelő volt az otthoni monitorozási eljárásokat illetően, >20%-uk ideálisan megfelelő volt, és az összes beteg 96%-a legalább egyszer megpróbálta az otthoni vizsgálat elvégzését. Végül, a betegek összesen 4%-a elutasította az otthoni INR monitorozást, és helyi orvosuk monitorozta őket a klinikai viziteken. Az átlagos INR $1,89 \pm 0,49$ (1,80-as medián) volt a vizsgálati csoport betegei (cél, 1,5 – 2,0) és $2,50 \pm 0,63$ (2,40-es medián) a kontroll csoport betegei (cél, 2,0 – 3,0) számára.

A 17. ábra az INR mérések csoportok szerinti eloszlását mutatja, igazolva az alacsonyabb INR szintek fenntartását a vizsgálati csoportban. Az INR mérések százaléka a céltartományban 64,1% volt a vizsgálati csoport esetében, és 70,4% volt a kontroll csoport esetében. A vizsgálati csoport tartományon belüli százaléka hasonló volt a kontroll cso-

17. ábra INR eloszlások



portjához, a szűkebb céltartomány ellenére. Az átlagos és medián INR a céltartományon belül esett mindkét csoport esetében. A 3,0-nál nagyobb vagy 1,5-nél kisebb mérési eredmények százaléka 17,3% volt a kontroll csoportban, illetve 13,5% a vizsgálati csoportban.

Az elsődleges végpont eseményeinek eredményei a 11. táblázatban vannak bemutatva. A linearizált kései események arányai azt mutatták, hogy a vizsgálati csoportban az előforduló események aránya kisebb volt úgy a major, mint a minor vérzés tekintetében.

A trombózis események aránya a 2 csoportban hasonlóknak tűnt. A különbség a 2 csoportban a vérzési eseményeket illetően láthatóan a vizsgálati csoport javára szolgált. Ugyanígy, az elhalálozási arány a 2 csoportban hasonló volt; a 11. táblázatban fel nem tüntetett egyéb, billentyűvel összefüggő másodlagos események arányai mind kisebbek voltak, mint 1% betegév, és szintén hasonlóak voltak a 2 csoportban.

A randomizálás előtt 4 beteg halt meg az első 30 napban, és még 4 halt meg a 30. – 90. nap között. A 4 korai halálozást kardiogén sokk, többszervi elégtelenség, kétkamrai elégtelenség és veseelégtelenséghez vezető atheroembóliás krízis; ezek mindegyike a műtét utáni 2 napban fordult elő. A műtéti beavatkozás utáni 30. – 90. napban előforduló 4 haláleset ismeretlen okú hirtelen halál, műbillentyű endocarditis, agyvérzés és szívritmuszavar miatt következett be.

A randomizálás után a hirtelen halál gyakorisága mindkét csoportban hasonló volt (3 mindkét csoportban). A kontroll csoportban 3 szívhalál fordult elő, míg a vizsgálati csoportban egy sem. A billentyűvel összefüggő halálozások 2 agyvérzéses eseményt és 1 gyomor-bélrendszeri vérzéses eseményt foglaltak magukba a kontroll csoportban, és 1 iszkémiás sztrókot és 1 agyvérzéses eseményt a vizsgálati csoportban. A fennmaradó kései halálozások a független döntés szerint nem billentyűvel összefüggő események voltak, és minden csoportban egyenként 7 ilyen volt.

Az ismételt műtéti beavatkozás és az eltávolítások minőségi értékelése feltárta, hogy az ismételt műtéti beavatkozások és eltávolítások hasonlóak voltak a 2 csoport között. A randomizálás előtt a leggyakoribb sebészeti beavatkozás a perioperatív vérzés újbóli feltárása volt, amelyre 22 alkalommal került sor (a 425 beteg 5,2%-a, vagy az összes perioperatív vérzési esemény mintegy fele). Új szívritmus-szabályozó behelyezése 14 napon belül a második leggyakoribb beavatkozás volt, és 19 beteg esetében fordult elő (a 425 beteg 4,5%-a). Egyéb korai beavatkozásokat gyomor- és bélrendszeri vérzés, műbillentyű endocarditis, szegycsont újbóli varratos kapcsolódása és rejtett terhesség miatt végeztek, amelyek mindegyike egyszer fordult elő. A randomizálás után a billentyűvel összefüggő ismételt műtéti beavatkozásokat műbillentyű endocarditis, paravalvuláris szivárgás, trombózis, perifériás thrombectomia, vérzés és szivátültetés miatt végeztek. Összességében a randomizálás utáni ismételt műtéti beavatkozások aránya 0,46%/betegév volt

a kontroll csoport és 0,91%/betegév a vizsgálati csoport esetében, és az eltávolítások aránya 0,34% volt a kontroll csoportban és 0,91% a vizsgálati csoportban. Az ismételt műtéti beavatkozások és eltávolítások típusa és száma hasonló volt a csoportok között.

Az átmeneti iszkémiás rohamot (transient ischemic attack, TIA) úgy határozták meg, mint ≤ 3 napig tartó neurológiai károsodást. A kontroll csoportban hét (7) TIA fordult elő, 1,6 napos átlagos időtartammal, a vizsgálati csoportban 11, amelyek átlagosan 1 napig tartottak. Ezek mind rövid idejű vakság, zibbadás, gyengeség vagy bizsergés voltak olyan betegeknek, akik esetében a computeres tomográfias vagy mágneses rezonanciás felvételek nem mutattak keringési rendellenességet vagy új agyi infarktust. A kontroll csoportban hét (7) iszkémiás sztrók fordult elő, és 6 a vizsgálati csoportban. Ezek közül 3 a kontroll és vizsgálati csoportban egyaránt 3 napon belül megszűnt, de a computer tomográfias és a mágneses rezonanciás vizsgálat eredményei pozitívak voltak. Négy (4) kontroll csoportos beteg és 2 vizsgálati csoportos beteg esetében fordult elő maradandó neurológiai károsodás, és 1 vizsgálati csoportos beteg halt meg sztrókban a műtéti beavatkozás utáni második napon. A neurológiai eredetű thromboembolizmusos események gyakorisága hasonló volt a 2 csoportban, ahogy a 11. táblázatban látható.

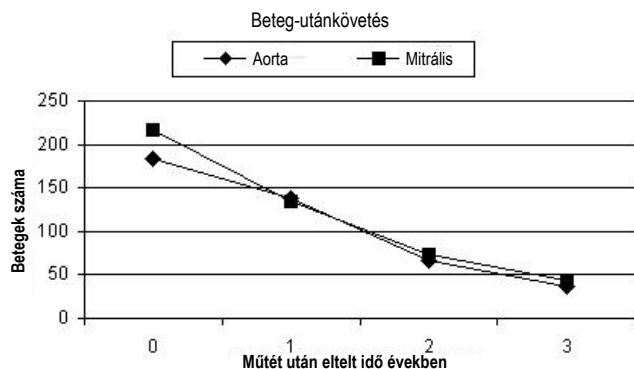
A billentyű-trombózis minőségileg különböző volt a thromboembóliától mind a 4 billentyű-trombózis eseményben, amelyek olyan betegeknek fordultak elő, akik az orvosi tanács ellenére abbahagyták a warfarin szedését. Ezek esetében billentyű-eltávolítást végeztek (1 a kontroll és 1 a vizsgálati csoportban), 1 thrombectomiát, és 1 spontán módon rendeződött warfarin újbóli adagolásával. Mind a 4 beteg felépült.

A kontroll és vizsgálati csoport összesített elsődleges végponti eseményei közül 46 major vérzéses esemény, 44 minor vérzéses esemény, 13 iszkémiás sztrók és 18 TIA volt. A major vérzéses események közül 5 agyi vérzéses esemény, 27 gyomor- és bélrendszeri vérzéses esemény, 3 hematóma, 2 orrvérzés és 9 egyéb vérzéses esemény volt. Az agyi vérzéses események 3 halálesetet és 2 állandó károsodást eredményeztek. Az iszkémiás sztrókok 1 halálesetet és 6 maradandó károsodást eredményeztek; 6 beteg teljesen felépült < 3 napon belül. A 11. táblázat a vérzéses és agyi eseményeket a kontroll csoportban, illetve a vizsgálati csoportban előfordult eseményekre rétegi.

A vizsgálati hipotézis ellenőrzésére non-inferioritási elemzéseket végeztek, amelyek eredményei a 12. táblázatban vannak feltüntetve. Ezek az elemzések megállapították, hogy a vizsgálati csoport statisztikailag nem volt rosszabb a kontroll csoportnál 1,5%-os non-inferioritási határérték alkalmazása esetén. A protokoll az objektív teljesítménykritériumokkal (objective performance criteria, OPC) való összehasonlítást is előírta, és ezek az 13. táblázatban láthatók. A vizsgálat akkor tekintethető sikeresnek, ha az OPC események arányai kétszer kisebbek a megfelelő OPC-nél, amely a táblázatban látható.

1. diagram: Beteg utánkövetése az idővel

Beültetett aorta betegek N = 184,
 Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év
 Beültetett mitrális betegek N = 229,
 Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év



Utánkövetett betegek	Elbocsátás	1 évvel a műtét után	2 évvel a műtét után	3 évvel a műtét után
	Aorta	184	138	66
Mitrális	216	134	74	44

3. táblázat: Aortacserénél megfigyelt nemkívánatos események aránya¹

Összes beültetett beteg, N=184, Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év

Szövődmény	Korai események		Késői események ²		Eseménytől mentes ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/betegév	1 évvel a műtét után (n = 138)	3 évvel a műtét után (n = 37)
Mortalitás (összes)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalitás (billentyűvel kapcsolatos)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocarditis	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Az implantátum eltávolítása	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemolízis⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Vérzés ⁶ (összes)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Vérzés (súlyos)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Perivalvuláris szivárgás (összes)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Perivalvuláris szivárgás (súlyos)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Billentyű nem szerkezeti működészavara	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Reoperáció (billentyűvel kapcsolatos)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Billentyű szerkezeti működészavara	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Thromboembólia	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombózis	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Megjegyzések:

- Az adatok nem tartalmazzák a dupla billentyűcserék eredményeit.
- A késői eseményeket az összes betegév alapján linearizált arányokként számították ki.
- Az eseménytől mentességet Kaplan-Meier módszer alapján számították ki. SE = standard hiba.
- n = betegek száma az egyes kategóriákban; N = a vizsgált betegek teljes száma.
- A fő laboratóriumban végzett vérvizsgálatok szerint a billentyű alacsony szintű, teljesen kompenzált hemolízist hoz létre, amelynél az SLDH növekedése tipizált a normál tartományon belüli átlaggal, a haptogloblin csökkenése a normál alatti értékre 69% aorta billentyűcserés (AVR) és 65% mitrális billentyűcserés (MVR) betegnél 1 évnél, az összes analit pedig normál tartományban van.
- A használt véralvadástgátló szereket jelentették. A cél nemzetközi normalizált ráta 2,5-3,5 volt az AVR, illetve 3,0-4,5 az MVR csoportban.

4. táblázat: Mitrális cserénél megfigyelt nemkívánatos események aránya¹

Összes beültetett beteg, N=229, Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év

Szövődmény	Korai események		Késői események ²		Eseménytől mentes ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/ betegév	1 évvel a műtét után (n = 134)	3 évvel a műtét után (n = 44)
Mortalitás (összes)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalitás (billentyűvel kapcsolatos)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocarditis	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Az implantátum eltávolítása	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemolízis⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Vérzés ⁶ (összes)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Vérzés (súlyos)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Perivalvuláris szivárgás (összes)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Perivalvuláris szivárgás (súlyos)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Billentyű nem szerkezeti működészavara	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Reoperáció (billentyűvel kapcsolatos)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Billentyű szerkezeti működészavara	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Thromboembólia	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombózis	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Megjegyzések:

- Az adatok nem tartalmazzák a dupla billentyűcserék eredményeit.
- A késői eseményeket az összes betegév alapján linearizált arányokként számították ki.
- Az eseménytől mentességet Kaplan-Meier módszer alapján számították ki. SE = standard hiba.
- n = betegek száma az egyes kategóriákban; N = a vizsgált betegek teljes száma.
- A fő laboratóriumban végzett vérvizsgálatok szerint a billentyű alacsony szintű, teljesen kompenzált hemolízist hoz létre, amelynél az SLDH növekedése tipizált a normál tartományon belüli átlaggal, a haptoglobulin csökkenése a normál alatti értékre 69% AVR és 65% MVR betegnél 1 évnél, az összes analit pedig normál tartományban van.
- A használt véralvadást gátló szereket jelentették. A cél nemzetközi normalizált ráta 2,5-3,5 volt az AVR, illetve 3,0-4,5 az MVR csoportban.

5. táblázat: Műtét előtti betegadatok**Aorta műtét előtti betegadatok**

Beültetett összes beteg, N = 184,

Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év

Betegjellemzők	N	% (n/N) ¹
Kor a beültetéskor éveiben	60,2 ± 8,4	
Nem:		
• Férfi	121	65,8%
• Nő	63	34,2%
NYHA osztályozás:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Ismeretlen	0	0,0%
Billentyűelváltozás:		
• Stenosis	86	46,7%
• Elégtelenség	39	21,2%
• Vegyes	59	32,1%
• Egyéb	0	0%

Megjegyzések: 1. n = betegek száma az egyes kategóriákban; N = a vizsgált betegek teljes száma.

Mitrális műtét előtti betegadatok

Beültetett összes beteg, N = 229,

Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év

Betegjellemzők	N	% (n/N) ¹
Kor a beültetéskor éveiben	59,2 ± 10,6	
Nem:		
• Férfi	86	37,6%
• Nő	143	62,4%
NYHA osztályozás:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Ismeretlen	4	1,7%
Billentyűelváltozás:		
• Stenosis	29	12,7%
• Elégtelenség	111	48,5%
• Vegyes	87	38,0%
• Egyéb	2	0,9%

Megjegyzések: 1. n = betegek száma az egyes kategóriákban; N = a vizsgált betegek teljes száma.

6. táblázat: Műtét utáni betegadatok¹

Műtét utáni aorta betegadatok

Beültetett összes beteg, N = 184,

Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év

Változó	Kategória ¹	n	% (n/N) ²
Etiológia ³	Meszes	92	50,0%
	Degeneratív	51	27,7%
	Reumás	24	13,0%
	Veleszületett	18	9,8%
	Endocarditis	8	4,4%
	Prosztetikus billentyű működészavara	0	0,0%
	Egyéb	6	3,3%
	Egyidejű eljárások ³	Nincs	141
Coronary Artery Bypass Graft eljárás		21	11,4%
Miotómia		10	5,4%
Mitrális billentyű korrekciója		5	2,7%
Aorta korrekciója vagy csere		4	2,2%
Tricuspidalis billentyű korrekciója		1	0,5%
Izomhíd		1	0,5%
Tricuspidalis billentyű cseréje		0	0,0%
Annuloplasztikai gyűrű kivétele		0	0,0%
Maze beavatkozás		0	0,0%
Pitvarfűlcse zárása		0	0,0%
Kamrai aneurysma korrekciója		0	0,0%
Egyéb		0	0,0%
Korábban fennálló betegségek ³		Szisztémás hipertenzió	90
	Hiperlipidémia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%
	Koronáriarteria-betegség	42	22,8%
	Diabetes Mellitus	33	17,9%
	Kamrai arritmia	25	13,6%
	Bal kamrai diszfunkció	23	12,5%
	Pangásos szívelégtelenség	22	12,0%
	Miokardiális infarktus	12	6,5%
	Agyi érkatasztrófák (cerebrovaszkuláris események)	10	5,4%
	Carotid-arteria betegség	7	3,8%
	Endocarditis	4	2,2%
	Kardiomiopátia	3	1,6%
	Pacemaker beültetése	2	1,1%
	Coronary Artery Bypass Graft eljárás	1	0,5%
	Korábbi aortabillentyű-cseréje	1	0,5%
	Korábbi mitrális billentyű cseréje	0	0,0%
	Egyéb	27	14,8%
	Billentyűméret	19 mm	17
21 mm		35	19,0%
23 mm		70	38,0%
25 mm		38	20,6%
27/29 mm		24	13,0%

Megjegyzések:

1. Előfordulási gyakoriság szerint rendezve, kivéve a billentyű méretét.
2. n = betegek száma az egyes kategóriákban; N = a vizsgált betegek teljes száma.
3. Betegként egynél több lehet.

Műtét utáni mitrális betegadatok

Beültetett összes beteg, N = 229,

Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év

Változó	Kategória ¹	N	% (n/N) ²
Etiológia ³	Reumás	86	37,6%
	Degeneratív	62	27,1%
	Meszes	36	15,7%
	Endocarditis	16	7,0%
	Prosztetikus billentyű működészavara	6	2,6%
	Veleszületett	4	1,8%
	Egyéb	38	16,6%
	Egyidejű eljárások ³	Nincs	130
Coronary Artery Bypass Graft eljárás		44	19,2%
Tricuspidalis billentyű korrekciója		22	9,6%
Pitvarfűlcse zárása		12	5,2%
Mitrális billentyű korrekciója		12	5,2%
Maze beavatkozás		12	5,2%
Szeptális hiba lezárása		8	3,5%
Kamrai aneurysma korrekciója		3	1,3%
Muszkularizáció		2	0,9%
Tricuspidalis billentyű cseréje		1	0,4%
Annuloplasztikai gyűrű kivétele		1	0,4%
Korábban fennálló betegségek ³	Kamrai arritmia	137	59,3%
	Tüdő hipertenzió	108	46,8%
	Szisztémás hipertenzió	88	38,1%
	Hiperlipidémia	88	38,1%
	Pangásos szívelégtelenség	80	34,6%
	Egyéb	77	33,3%
	Koronáriarteria-betegség	67	29,0%
	Dohányzó	64	27,7%
	Bal kamrai diszfunkció	47	20,4%
	Agyi érkatasztrófák (cerebrovaszkuláris események)	43	18,6%
	Diabetes Mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Miokardiális infarktus	30	13,0%
	Hipertiriodizmus	27	11,7%
	Krónikus obstruktív tüdőbetegség	25	10,8%
	Endocarditis	18	7,8%
	Gyomorfekély	18	7,8%
	Krónikus veseelégtelenség	13	5,6%
	Carotid-arteria betegség	12	5,2%
	Coronary Artery Bypass Graft eljárás	10	4,4%
Rákos	10	4,4%	
Korábbi mitrális billentyű cseréje	9	3,9%	
Kardiomiopátia	8	3,5%	
Pacemaker beültetése	6	2,6%	
Billentyű-méret	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

7. táblázat: Beültetések száma és évek billentyűméret szerint

Beültetett aorta betegek száma és beteg-évek száma billentyűméret szerint

Beültetett összes beteg, N = 184,

Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év

	Számok billentyűméret szerint					Össze- sen
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Beültetett betegek száma	17	35	70	38	24	184
Beteg-évek száma	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Beültetett mitrális betegek száma és beteg-évek száma billentyűméret szerint

Beültetett összes beteg, N = 229,

Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év

	Számok billentyűméret szerint				Össze- sen
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Beültetett betegek száma	33	131	65		229
Beteg-évek száma	60,2	239,1	118,6		417,9

8. táblázat: Billentyűhatékonysági eredmények

Aortahatékonysági eredmények, funkcionális New York Heart (NYHA) osztályozás¹

Beültetett összes beteg, N = 184,

Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év

NYHA osztály	Műtét előtti értékelés (Nd = 184)		Műtét utáni értékelések					
			1 év (10-14 hónap) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 év (22-26 hónap) (Nf = 66, Nd = 66)		3 év (34-38 hónap) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Nem meghatározott ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Hiányzó ⁵	0	nincs adat	9	nincs adat	0	nincs adat	1	nincs adat

Megjegyzések:

- Az adatok nem tartalmazzák a dupla billentyűcserék eredményeit.
- Nf = utánkövetett betegek száma (az 1. diagramból); Nd = azon betegek száma, akiktől NYHA adatokat gyűjtöttek (a hiányzókat nem tartalmazza).
- n = betegek száma mindegyik kategóriában.
- Meg nem határozott átlagos adatokat gyűjtöttek, de az osztályt nem tudták meghatározni a vizsgálat alatt.
- A hiányzó az utánkövetett betegek, Nf, és azon betegek száma közötti különbség, akiktől NYHA adatokat gyűjtöttek, Nd.

Mitrális hatékonysági eredmények, funkcionális New York Heart (NYHA) osztályozás¹

Beültetett összes beteg, N = 229,

Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év

NYHA osztály	Műtét előtti értékelés (Nd = 229)		Műtét utáni értékelések					
			1 év (10-14 hónap) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 év (22-26 hónap) (Nf = 74, Nd = 69)		3 év (34-38 hónap) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Nem meghatározott ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Hiányzó ⁵	0	nincs adat	7	nincs adat	5	nincs adat	2	nincs adat

Megjegyzések:

- Az adatok nem tartalmazzák a dupla billentyűcserék eredményeit.
- Nf = utánkövetett betegek száma (az 1. diagramból); Nd = azon betegek száma, akiktől NYHA adatokat gyűjtöttek (a hiányzókat nem tartalmazza).
- n = betegek száma mindegyik kategóriában.
- Meg nem határozott átlagos adatokat gyűjtöttek, de az osztályt nem tudták meghatározni a vizsgálat alatt.
- A hiányzó az utánkövetett betegek, Nf, és azon betegek száma közötti különbség, akiktől NYHA adatokat gyűjtöttek, Nd.

9. táblázat: Hatékonysági eredmények, hemodinamikai eredmények

Hatékonysági eredmények, aorta hemodinamikai eredmények¹

Beültetett összes beteg, N = 184,

Összesített utánkövetés = 411,8 beteg-év

Hemodinamikai paraméter	Eredmények billentyűméret szerint									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Kevéssel a műtét után (< 30 nap), N_i² = 184										
Átlagos gradiens ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Átlag ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Átlag ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitáció 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%
•nincs adat	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 évvel a műtét után, N_i = 138										
Átlagos gradiens	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Átlag ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Átlag ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitáció	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%
•nincs adat	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 évvel a műtét után, N_i = 103 (összesen 2 év (66) és 3 év (37) utánkövetés)										
Átlagos gradiens	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Átlag ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Átlag ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitáció	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%
•nincs adat	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Megjegyzések:

1. A hemodinamikai értékeléseket transthoracalis echokardiográfiával (TTE) és néhány esetben transoesophagealis echokardiográfiával (TEE) végezték. Az adatok tartalmazzák a dupla billentyűcserek eredményeit.
2. N_i = utánkövetett betegek száma (az 1. diagramból).
3. Átlagos gradiens jelzi a billentyű mentén mért nyomásesést Hgmm-ben.
4. N_d = azon betegek száma, akiknél a hemodinamikai adatokat begyűjtötték.
5. EOA = hatékony nyílásterület cm²-ben mérve.
6. A regurgitáció a vér billentyű-visszaáramlását jelenti, amely normál szivárgás és perivalvuláris szivárgás miatti; 0 = nincs, 1+ = enyhe, 2+ = közepes, 3+ = közepes/súlyos, 4+ = súlyos.
7. n = betegek száma mindegyik kategóriában.

Hatékonysági eredmények, mitrális hemodinamikai eredmények¹

Beültetett összes beteg, N = 229,

Összesített utánkövetés = 417,9 beteg-év

Hemodinamikai paraméter	Eredmények billentyűméret szerint					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Kevéssel a műtét után (< 30 nap), N_i² = 216						
Átlagos gradiens ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Átlag ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Átlag ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitáció 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%
•nincs adat	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 évvel a műtét után, N_i = 134						
Átlagos gradiens	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Átlag ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Átlag ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitáció	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%
•nincs adat	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

10. táblázat: A vizsgálati és kontroll csoportok műtéti beavatkozás előtti jellemzői a nagy kockázatú AVR csoport esetében

Osztály/vizsgálat	Vizsgálat (n=185)	Kontroll (n=190)	P érték
Billentyűvel kapcsolatos kóros leletek (etiológia)			
Reumás	3 (2)	3 (2)	0,71
Meszes	121 (65)	130 (68)	0,61
Veleszületett	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocarditis	8 (4)	5 (3)	0,81
Degeneratív/myxomatosus	31 (17)	32 (17)	0,89
Műbillentyű működési zavara	8 (4)	9 (5)	0,79
Billentyűelváltozás			0,24
Stenosis	95 (51)	97 (51)	
Regurgitáció	46 (25)	34 (18)	
Vegyves	39 (21)	54 (28)	
NYHA osztály			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Ismeretlen	16 (9)	14 (7)	
Klinikai kockázati tényezők			
Pitvarfibrilláció	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejekciós frakció < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Ösztrogénkezelés	4 (2)	2 (1)	0,66
Bal pitvari átmérő > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurológiai események	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontán			
echokardiográfiás kontrasztok	0(0)	2 (1)	0,46
Ventricularis aneurysma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Rendellenes laboratóriumi vizsgálati eredmények			
AT-III aktivitás	28 (15)	24 (13)	0,58
VIII-as faktor aktivitás	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
V-ös faktor Leiden mutációja	5 (3)	3 (2)	0,71
Protein C aktivitás	9 (5)	9 (5)	0,88
Prothrombin-mutáció	4 (2)	3 (2)	0,96
Protein S aktivitás	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12 antitest gátlása	42 (23)	52 (27)	0,35
Vizelet tromboxán	84 (45)	69 (36)	0,09

Az adatok %-osan (n) vannak megadva. Előfordulási arányok a betegség etiológiája szerint, és a vizsgálati és kontroll csoportok összehasonlítása khi-négyzet szignifikancia próba alkalmazásával (Yates folytonossági korrekcióval a kis mintaméretkehez). AVR, aorta billentyűcsere; NYHA, New York Heart Association; AT-III, III-as antithrombin. Minden p-érték az arányok ellenőrzésének eredménye a billentyű-elváltozások és a NYHA osztály szerinti eloszlások kivételével, amelyek az eloszlások khi-négyzet próbái.

11. táblázat: A randomizálás utáni linearizált nemkívánatos események arányai a nagy kockázatú AVR csoport esetében

Esemény	Kontroll (betegév=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Vizsgálat (betegév=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Arány (%/betegév)	N	Arány (%/betegév)
Erősebb vérzés	34	3,87	12	1,57
Agyi vérzés	4	0,46	1	0,13
Kisebbsé vérzés	35	3,98	9	1,17
Összes vérzés	69	7,85	21	2,74
Izskémiás sztrók	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurológiai esemény TE	14	1,59	17	2,22
Perifériás TE	1	0,11	4	0,52
Összes TE	15	1,70	21	2,74
Billentyűtrombózis	2	0,23	2	0,26
Erősebb vérzés, TE és billentyű-trombózis	51	5,80	35	4,57
Együttes elsődleges végpont	86	9,79	44	5,74
Hirtelen halál	3	0,34	3	0,39
Billentyűvel összefüggő halál	3	0,34	2	0,26
Összes elhalálozás	16	1,82	12	1,57

TE = thromboembólia; Együttes elsődleges végpont = Együttes összes vérzés, Neurológiai esemény TE, perifériás TE és billentyű-trombózis

12. táblázat: Non-inferioritási elemzések

Szövődmények kategóriákból	Esemény-szám kontroll	Arány (%/betegév)	Esemény-szám kezelés	Arány (%/betegév)	Különbség (kezelés-kontroll)	A különbség 95%-os KI-a [1]	Non-inferioritási mutató (1,5% MI) [2]
Teljes betegév	878,6		766,2				
Együttes elsődleges végpont	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Nem rosszabb
Erősebb vérzés, TE és billentyű-trombózis	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45-0,98	Nem rosszabb

Együttes elsődleges végpont = Együttes összes vérzés, Neurológiai esemény TE, Perifériás TE és billentyű-trombózis; TE = thromboembólia; KI = konfidencia intervallum; MI = inferioritási határérték [1] A KI értékek a Poisson-eloszlás vizsgálattal vannak kiszámítva. [2] A non-inferioritás a kezelési arány - kontroll $\leq 1,5\%$ nullhipotézis szerint van kiszámítva. Az FDA 2010 márciusi útmutatása szerint a non-inferioritás akkor állapítható meg, ha a kétoldali konfidencia-intervallum kisebb mint 1,5%

13. táblázat: Objektív teljesítménykritérium elemzése a kezelési csoport esetében












Szövődmények kategóriákból	Eseményszám	Arány (%/betegév)	A KI 95%-os egyoldali felső határa	FDA OPC arány (2* OPC arány)	P-érték [1]
Teljes betegév	766,2				
Thromboembólia	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Billentyűtrombózis	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Erősebb vagy kisebb vérzés	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Erősebb vérzés	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

KI = konfidencia-intervallum

[1] A KI értékek Poisson eloszlással vannak kiszámítva, a Poisson regresszió az eltolódási logaritmikus teljes utánkövetési idővel.

A P-értékek a kezelési arány $\geq 2X$ FDA OPC arány, 1993 érték felhasználásával nullhipotézis ellenőrzései.

14. táblázat: Meghatározások:

	HIVATALOS KÉPVISELŐ AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGBEN		NE HASZNÁLJA, HA A CSOMAGOLÁS SÉRÜLT
	GYÁRTÓ		TILOS ÚJRA FELHASZNÁLNI
	LÁSD A HASZNÁLATI ÚTMUTATÓT		FELHASZNÁLHATÓ
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	LÁSD A HASZNÁLATI ÚTMUTATÓT		SOROZATSZÁM
	KATALÓGUSSZÁM		GYÁRTÁS IDEJE
	GŐZZEL STERILIZÁLVA		NE STERILIZÁLJA ÚJRA
	MR-KONDITIONÁLIS		

KATUP JANTUNG PROSTETIK ON-X®

INSTRUKSI PENGGUNAAN

Katup Jantung Mitral On-X® dengan Cincin Jahit Standar

Katup Jantung Mitral On-X® dengan Cincin Jahit Conform-X®

Katup Jantung Aortik On-X® dengan Cincin Jahit Standar dan Penahan Diperpanjang

Katup Jantung Aortik On-X® dengan Cincin Jahit Conform-X® dan Penahan Diperpanjang

Katup Jantung Aortik On-X® dengan Cincin Jahit Anatomis dan Penahan Diperpanjang

Revisi terbaru dari seluruh On-X LTI IFU dapat ditemukan di:
<http://www.onxlti.com/ifu>

DAFTAR ISI

KATUP JANTUNG PROSTETIK ON-X®	315
INSTRUKSI PENGGUNAAN	317
1. DESKRIPSI PERANGKAT	317
2. INDIKASI PENGGUNAAN	317
3. KONTRAINDIKASI	317
4. PERINGATAN DAN TINDAKAN PENCEGAHAN	318
4.1 PERINGATAN	318
4.2 TINDAKAN PENCEGAHAN	318
5. POTENSI KEJADIAN YANG TIDAK DIHARAPKAN	318
6. INDIVIDUALISASI PERAWATAN	318
6.1 KELOMPOK PASIEN SPESIFIK	319
7. KONSELING PASIEN	319
8. BAGAIMANA TERPENUHI	319
8.1 MODEL-MODEL DAN UKURAN YANG TERSEDIA	319
8.2 KEMASAN.....	319
8.3 PENYIMPANAN	320
8.4 AKSESORI	320
8.5 PEMBERSIHAN DAN STERILISASI AKSESORI.....	321
9. PEDOMAN PENGGUNAAN	321
9.1 PELATIHAN DOKTER.....	321
9.2 STERILISASI DAN STERILISASI ULANG.....	321
9.3 INSTRUKSI PENANGANAN DAN PERSIAPAN	321
9.4 IMPLANTASI PERANGKAT	323
9.5 TEKNIK MENJAHIT	324
9.6 PENGUJIAN PERGERAKAN LEAFLET DAN ROTASI KATUP	325
9.7 ORIENTASI KATUP.....	325
10. INFORMASI PASCA OPERASI	325
10.1 KESESUAIAN PENCITRAAN RESONANSI MAGNETIK (MRI).....	325
10.2 BARANG YANG DIKEMBALIKAN	326
11. INFORMASI PASIEN	326
11.1 REGISTRASI PASIEN	326
11.2 KARTU REKAM PASIEN	326
11.3 BOOKLET INFORMASI PASIEN	326
12. PENOLAKAN GARANSI	326
APPENDIX A	327
1. KEJADIAN YANG TIDAK DIHARAPKAN	327
1.1 KEJADIAN YANG TIDAK DIHARAPKAN YANG DIAMATI.....	327
2. STUDI KLINIS	327
2.1 UJI COBA PRA-PASAR.....	327
2.2 UJI COBA PASCA-PASAR TENTANG TARGET ANTIKOAGULASI LEBIH RENDAH	327

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Profil Aortik dan Mitral	317
Gambar 2: Penahan Katup Aortik dan Mitral.....	319
Gambar 3a: Pengukur dan Pengukur Replika	320
Gambar 3b: Pengukur	320
Gambar 4: Handel Instrumen	321
Gambar 5: Rotator.....	321
Gambar 6: Leaflet Probe	321
Gambar 7a. Tutup luar putar	322
Gambar 7b. Lepas dengan menarik tab...	322
Gambar 7c. ...atau telungkupkan pada tempat yang steril.....	322
Gambar 8a. Tutup luar kupas.....	322
Gambar 8b. Lepas dengan menarik tab...	322
Gambar 8c. ...atau telungkupkan pada tempat yang steril	322
Gambar 9. Membuka wadah dalam	323
Gambar 10. Memasukkan handel instrumen	323
Gambar 11. Pengukur replika aortik memverifikasi katup aortik	324
Gambar 12. Posisi katup supra-anular.....	324
Gambar 13. Penampang cincin jahit	324
Gambar 14. Melepas penahan katup.....	324
Gambar 15. Memasukkan rotator katup	325
Gambar 16. Sumbu pivot katup mitral diposisikan secara anti-anatomik	325
Gambar 17. Distribusi INR	329

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1: Tindak Lanjut Pasien Seiring Waktu	331
--	-----

DAFTAR TABEL

Tabel 1: Spesifikasi Katup On-X (milimeter).....	319
Tabel 2: Pemilihan Pengukur	320
Tabel 3: Tingkat Kejadian yang Tidak Diharapkan yang Diamati pada Penggantian Aortik	331
Tabel 4: Tingkat Kejadian yang Tidak Diharapkan yang Diamati pada Penggantian Mitral.....	332
Tabel 5: Demografi Pasien Pra-Operasi.....	332
Tabel 6: Demografi Pasien Operasi	333
Tabel 7: Jumlah yang Diimplan dan Tahun Berdasarkan Ukuran Katup... ..	334
Tabel 8: Hasil Efektivitas Katup.....	334
Tabel 9: Hasil Efektivitas, Hasil Hemodinamik	335
Tabel 10: Karakteristik Pra-Operasi kelompok tes dan kontrol untuk kelompok AVR berisiko tinggi.....	336
Tabel 11: Tingkat Kejadian yang Tidak Diinginkan Akhir Linear Pasca Pengacakan untuk Kelompok AVR Berisiko Tinggi.....	336
Tabel 12: Analisa Non-Inferioritas.....	337
Tabel 13: Analisa Kriteria Kinerja Objektif untuk Kelompok Perawatan....	337
Tabel 14: Definisi	338

INSTRUKSI PENGGUNAAN

PERHATIAN: Hukum federal (AS) melarang penjualan perangkat ini oleh atau atas perintah dokter.

1. DESKRIPSI PERANGKAT

Katup Jantung Prostetik On-X® (Gambar 1) adalah katup jantung mekanik bileaflet, yang terdiri dari sebuah rumah orifis dan dua leaflet. Area aliran masuk orifis memiliki inlet yang mengembang yang dirancang untuk mengurangi turbulensi aliran, dan bingkai aliran keluar pelindung leaflet dirancang untuk melindungi leaflet selama dalam posisi tertutup. Leaflet-leaflet tersebut berputar mengelilingi tab-tab yang berada di dalam lingkaran dalam cincin orifis. Dalam posisi tertutup, setiap leaflet membentuk sebuah sudut nominal 40° relatif pada bidang orifis. Dalam posisi terbuka, bidang setiap leaflet membentuk sebuah sudut nominal 90° relatif pada bidang orifis. Leaflet-leaflet tersebut memiliki travel arc 50° ke posisi tertutup.

Orifis terdiri dari substrat grafit yang dilapisi dengan Karbon On-X®, sebuah bentuk murni dari karbon pirolisis. Leaflet-leafletnya terdiri dari Karbon On-X® yang terkandung dalam substrat grafit, yang diisi dengan 10% berat tungsten untuk memberikan radiopasitas.

Cincin jahit terbuat dari kain politetrafluoroetilena (PTFE) yang dipasang di orifis dengan menggunakan cincin-cincin penahan titanium dan material benang bedah 5-0. Bentuk pemasangan cincin jahit ke orifis memungkinkan rotasi cincin jahit in situ selama implantasi. Tanda-tanda rujukan orientasi ada pada cincin jahit untuk orientasi katup.

Katup Jantung Prostetik On-X® tersedia dalam 3 konfigurasi cincin jahit aortik dan 2 konfigurasi cincin jahit mitral. Seluruh konfigurasi aortik tersedia dalam ukuran 19, 21, 23, 25, dan 27/29 mm. Cincin jahit mitral standar tersedia dalam ukuran 23, 25, 27/29 dan 31/33, sementara cincin jahit Conform-X® mitral hanya tersedia dalam ukuran 25/33 saja.

Katup aortik, ukuran 19 mm hingga 25 mm, dirancang untuk posisi cincin jahit intrasupra-anular, sementara katup ukuran 27/29 mm dirancang untuk posisi cincin jahit intra-anular. Seluruh ukuran katup mitral dirancang untuk posisi cincin jahit supra-anular.

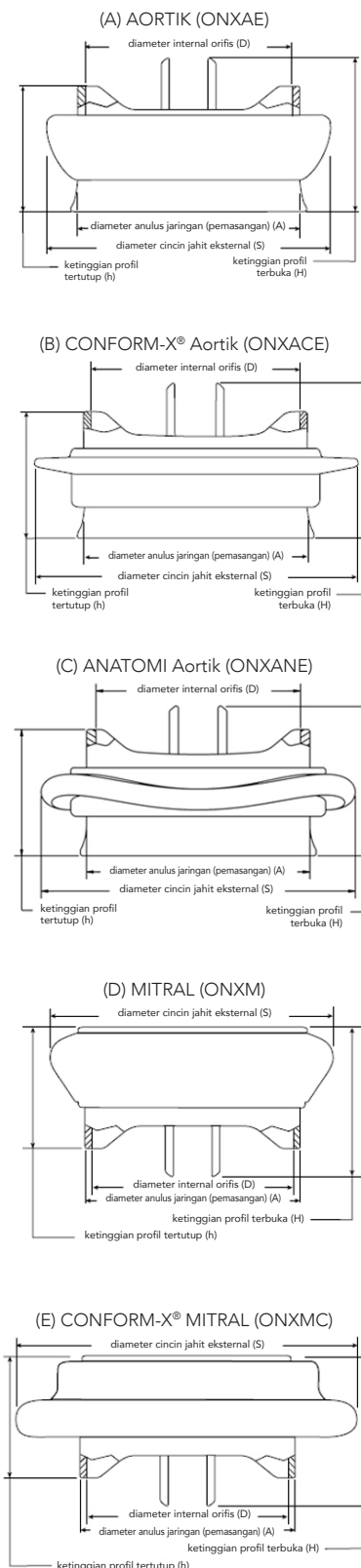
2. INDIKASI PENGGUNAAN

Katup Jantung Prostetik On-X diindikasikan untuk penggantian katup jantung asli atau prostetik yang sakit, rusak, atau malfungsi dalam posisi aortik atau mitral.

3. KONTRAINDIKASI

Katup Jantung Prostetik On-X berkontraindikasi untuk pasien-pasien yang tidak dapat menoleransi terapi antikoagulasi.

Gambar 1: Profil Aortik dan Mitral
(Lihat Tabel 1 untuk dimensi terkait)



4. PERINGATAN DAN TINDAKAN PENCEGAHAN

4.1 Peringatan

HANYA UNTUK SEKALI PAKAI.

JANGAN GUNAKAN Katup Jantung Prostetik On-X jika:

- protesinya telah jatuh, rusak, atau salah penanganan dengan cara apa pun;
- tanggal kedaluwarsanya telah terlewat;
- segel tamper evident-nya rusak;
- tag nomor serinya tidak cocok dengan nomor seri pada label wadah.

JANGAN melewati suatu kateter, instrumen bedah, atau kabel transvenous pacu melalui prostesis karena itu dapat menyebabkan insufisiensi katup, kerusakan leaflet, terlepasnya leaflet, dan/atau terjebaknya kateter/perangkat/kabel.

JANGAN sterilisasi ulang Katup Jantung Prostetik On-X.

4.2 Tindakan Pencegahan

Tangani prostesis hanya dengan Instrumen Katup Jantung Prostetik On-X dari On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Hanya gunakan pengukur Katup Jantung Prostetik On-X On-XLTI selama pemilihan ukuran katup, pengukur akhir dapat mengakibatkan pemilihan katup yang tidak tepat.

Hindari kontak antara permukaan karbon katup dengan jari-jemari yang dipakaikan sarung tangan atau instrumen logam atau abrasif apa pun karena hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada permukaan katup yang tidak dapat dilihat dengan mata telanjang yang dapat berakibat pada disfungsi struktural katup yang lebih cepat, lepasnya leaflet, atau menjadi sebuah nidus untuk pembentukan trombus.

Hindari merusak prostesis karena tekanan yang terlalu kuat pada orifis dan leaflet katup.

5. POTENSI KEJADIAN YANG TIDAK DIHARAPKAN

Kejadian yang tidak diharapkan yang berpotensi berkaitan dengan penggunaan katup jantung prostetis (sesuai urutan abjad) mencakup, tapi tidak terbatas pada:

- angina
- aritmia jantung
- endokarditis
- gagal jantung
- hemolisis
- anemia hemolitik
- perdarahan
- infark miokard
- terjebaknya leaflet prostesis (penekanan)
- disfungsi non-struktural prostesis

- pannus prostesis
- kebocoran paravalvular prostesis
- regurgitasi prostesis
- disfungsi struktural prostesis
- trombosis prostesis
- strok
- tromboembolisme

Komplikasi ini dapat mengakibatkan:

- operasi ulang
- eksplantasi
- cacat permanen
- kematian

Katup-katup jantung prostetik menghasilkan suara yang dapat didengar sebagai sebuah fungsi normal operasi mereka. Pada beberapa pasien, suara ini mungkin tidak muncul.

Pernyataan tentang Risiko Penggunaan Ulang

Sesuai dengan Petunjuk Perangkat Medis EU, 93/42/EEC, Lampiran I, Bagian 13.6h, produsen perangkat harus memberikan informasi tentang risiko-risiko yang berkaitan dengan penggunaan ulang sebuah perangkat sekali pakai. Oleh karena itu, pernyataan berikut ini harus diberikan:

Katup Jantung Prostetik On-X yang dipasang dirancang untuk sekali pakai. Jangan gunakan ulang perangkat tersebut. Selain risiko-risiko yang disebutkan dalam Bab 5, penggunaan ulang dapat menyebabkan komplikasi prosedural termasuk kerusakan perangkat, terganggunya biokompatibilitas perangkat, dan kontaminasi perangkat. Penggunaan ulang dapat mengakibatkan infeksi, cedera serius, atau kematian pasien.

6. INDIVIDUALISASI PERAWATAN

Antikoagulasi – Terapi antikoagulan atau antikoagulan/antiplatelet harus diberikan. Pemilihan resimen antikoagulan atau antikoagulan/antiplatelet didasarkan pada kebutuhan-kebutuhan tertentu pasien dan situasi klinis.

Pasien dengan katup On-X pada posisi katup aortik harus diberi perawatan antikoagulasi warfarin dalam jangka panjang yang harus mencapai Rasio Normalisasi Internasional (INR) 2,0 – 3,0 pada 3 bulan pertama setelah operasi penggantian katup, di mana setelahnya INR harus berkurang ke 1,5 – 2,0. Pasien dengan katup On-X dalam posisi katup mitral atau posisi katup ganda harus dijaga pada INR 2,5 – 3,5 secara terus menerus setelah operasi penggantian katup. Penambahan aspirin harian pada dosis dari 75 hingga 100 mg juga direkomendasikan untuk pasien dengan katup On-X pada posisi apa pun, kecuali jika ada kontraindikasi pada penggunaan aspirin.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pengontrolan INR yang stabil memberikan hasil klinis yang lebih baik dan bahwa pasien harus dimonitor secara rutin. Penggunaan pemantauan rumah untuk mencapai kontrol INR yang stabil direkomendasikan.

6.1 Kelompok Pasien Spesifik

Keamanan dan keefektifan Katup Jantung Prostetik On-X belum diketahui pada kelompok-kelompok spesifik berikut karena belum diteliti pada kelompok-kelompok ini:

- pasien yang sedang hamil;
- ibu menyusui;
- pasien dengan endokarditis kronis;
- pasien yang membutuhkan penggantian pulmonari dan trikuspid.

7. KONSELING PASIEN

- Perawatan antibiotik profilaktik harus diberikan kepada semua pasien dengan katup-katup prostetik yang sedang melakukan prosedur gigi atau prosedur lain yang berpotensi bersifat bakteremia.
- Pasien-pasien memerlukan terapi antikoagulasi atau antikoagulan/antiplatelet.
- Pasien-pasien harus didorong untuk melengkapi kartu Identitas Pasien yang disediakan bersama dengan katup dan selalu membawanya.

8. BAGAIMANA TERPENUHI

8.1 Model-model dan Ukuran yang Tersedia

Katup Jantung Prostetik On-X tersedia dalam 3 konfigurasi cincin jahit aortik dan 2 konfigurasi cincin jahit mitral. Seluruh konfigurasi aortik tersedia dalam ukuran 19, 21, 23, 25, dan 27/29 mm. Cincin jahit mitral standar tersedia dalam ukuran 23, 25, 27/29 dan 31/33 mm, sementara cincin jahit Conform-X Mitral hanya tersedia dalam ukuran 25/33 saja.

Katup aortik, ukuran 19 mm hingga 25 mm, dirancang untuk posisi cincin jahit intrasupra-anular, sementara katup ukuran 27/29 mm dirancang untuk posisi cincin jahit intra-anular. Seluruh ukuran katup mitral dirancang untuk posisi cincin jahit supra-anular.

Tabel 1: Spesifikasi Katup On-X (milimeter)

Penunjuk Model	Ukuran/Jenis	Diameter Anulus Jaringan (pemasangan) (A)	Diameter Internal Orifis (D)	Diameter Cincin Jahit Eksternal (S)	Ketinggian Profil (tertutup) (h)	Ketinggian Profil (terbuka) (H)	Area Orifis Internal (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aortik	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aortik	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aortik	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aortik	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortik	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Conform-X Aortik	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Conform-X Aortik	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Conform-X Aortik	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Conform-X Aortik	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Conform-X Aortik	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Anatomi Aortik	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Anatomi Aortik	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Anatomi Aortik	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Anatomi Aortik	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Anatomi Aortik	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXME-23**	23 Mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Conform-X Mitral	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

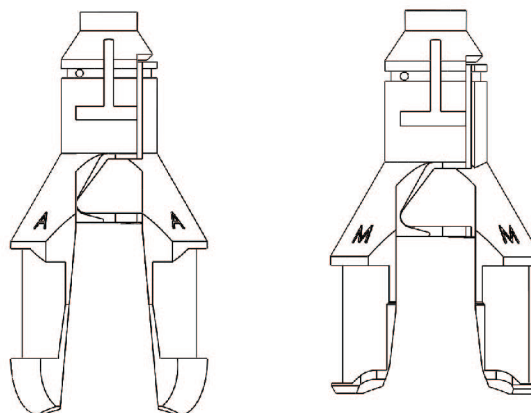
* Tidak tersedia di semua pasar

** Tidak tersedia di AS

Lihat Gambar 1 untuk lokasi dan dimensi yang diukur. Nilai yang diberikan adalah nominal dalam ikatan toleransi.

Gambar 2: Penahan Katup Aortik dan Mitral

Penahan Aortik Diperpanjang Penahan Mitral



Spesifikasi dimensional dan model untuk seluruh ukuran yang tersedia dari Katup Jantung Prostetik On-X ditunjukkan dalam Tabel 1 dan Gambar 1. Simbol SZ mm pada kotak, label wadah, dan kartu registrasi implan merujuk ke diameter anulus jaringan katup dalam milimeter.

8.2 Kemasan

Katup Jantung Prostetik On-X tersedia dalam keadaan steril, terpasang pada sebuah penahan, dalam sebuah wadah plastik dengan kunci ganda. Kemasannya terdiri dari item-item berikut ini:

- Kotak luar
- Kartu rekam pasien
- Wadah katup plastik
- Kartu registrasi implan
- Penahan katup plastik
- Tag nomor seri katup
- Instruksi penggunaan (booklet atau Kartu Referensi Situs web)

Instrumen untuk implantasi Katup Jantung Prostetik On-X tersedia secara terpisah, **NON-STERIL**, dan harus dibersihkan serta disterilisasi sebelum digunakan seperti dijelaskan dalam bagian 8.5.

8.3 Penyimpanan

Tanggal kadaluwarsa sterilitas Katup Jantung Prostetik On-X tertulis pada label kemasan luar. Kontrol inventaris yang tepat harus dijaga agar prostesis dengan tanggal kadaluwarsa lebih awal terlebih dahulu digunakan dan kadaluwarsa dapat dihindari. Untuk melindungi katup, itu harus disimpan dalam kotak luarnya hingga digunakan. Lingkungan penyimpanan harus bersih, sejuk, dan kering.

8.4 Aksesori

Katup Jantung Prostetik On-X dirancang untuk digunakan hanya dengan instrumen-instrumen On-X On-XLTI. Instrumen-instrumen, yang tersedia secara terpisah, disediakan dalam bentuk set, yang mencakup pengukur, rotator, handel instrumen, dan leaflet probe. Instrumen ini dapat digunakan kembali.

PERHATIAN: Pengukur dan handel instrumen memiliki area logam yang dapat dibengkokkan. Membengkokkan area logam ini berkali-kali dapat mengakibatkan kelemahan dan patah. Untuk menghindari retaknya instrumen pada saat dipakai, batang tersebut harus diperiksa untuk melihat apakah ada retak permukaan sebelum dan setelah dibengkokkan. Jika terjadi retakan permukaan kelemahan logam, pengukur dan/atau handel instrumen harus dibuang dan diganti. Hubungi Layanan Pelanggan On-XLTI untuk memesan pengganti.

PERHATIAN: Leaflet probe dan rotator lentur, namun tidak ditujukan untuk dibengkokkan hingga bengkok permanen.

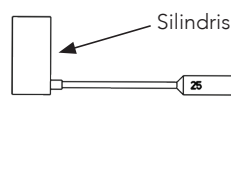
Pengukur

Pengukur digunakan untuk mengukur diameter anulus jaringan yang dihasilkan setelah anulus dipersiapkan untuk implan. Pengukur memiliki batang yang dapat dibengkokkan di masing-masing ujungnya. Pengukur berbentuk silinder untuk katup ukuran 19 mm hingga 25 mm dan kerucut untuk katup ukuran 27/29 mm dan 31/33 mm (Gambar 3a dan 3b). Untuk melihat seleksi pengukur, lihat Tabel 2.

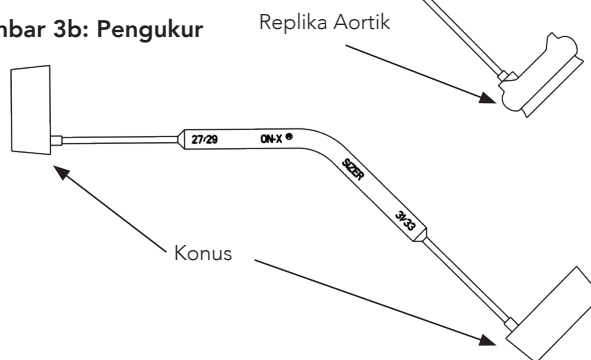
Pengukur Replika

Pengukur Replika aortik tersedia untuk semua ukuran katup aortik (Gambar 3a). Mereka menunjukkan profil katup aortik standar On-X. Mereka digunakan setelah pengukuran untuk konfigurasi-konfigurasi cincin jahit standar, Conform-X, dan Anatomi untuk memastikan kesesuaian katup Aortik tanpa penyumbatan arteri koroner.

Gambar 3a: Pengukur dan Pengukur Replika



Gambar 3b: Pengukur



Tabel 2: Pemilihan Pengukur

Ukuran	Jenis Katup	Pilihan Pengukur		Posisi cincin jahit
		Jenis Pengukur	Gunakan Pengukur Replika	
19	Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
21	Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
23	Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
25	Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
27/29	Aortik	Konus	YA	Intra-anular
19*	Conform-X Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
21*	Conform-X Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
23*	Conform-X Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
25*	Conform-X Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
27/29*	Conform-X Aortik	Konus	YA	Intra-anular
19*	Anatomi Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
21*	Anatomi Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
23*	Anatomi Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
25*	Anatomi Aortik	Silindris	YA	Intrasupra-anular
27/29*	Anatomi Aortik	Konus	YA	Intra-anular
23*	Mitral	Silindris	TIDAK	Supra-anular
25	Mitral	Silindris	TIDAK	Supra-anular
27/29	Mitral	Konus	TIDAK	Supra-anular
31/33	Mitral	Konus	TIDAK	Supra-anular
25/33	Conform-X Mitral	Silindris atau Konus	TIDAK	Supra-anular

* Tidak tersedia di semua pasar

Bentuk pengukur replika aortik ukuran 19 hingga 25 ditujukan untuk menunjukkan positioning intrasupra-anular. Bentuk pengukur replika aortik ukuran 27/29 ditujukan untuk menunjukkan positioning intra-anular.

Handel Instrumen

Handel instrumen (Gambar 4) memfasilitasi pemegangan katup atau rotator pada saat operasi. Handel instrumen memiliki pegangan, batang yang dapat dibengkokkan, dan sebuah ujung.

Rotator

Rotator katup (Gambar 5) digunakan untuk mengarahkan kembali katup in situ dan dapat digunakan untuk melakukan verifikasi mobilitas leaflet. Rotator terdiri dari sebuah kepala plastik dengan sebuah leaflet probe yang berada di tengah-tengahnya dan sebuah handel yang terpasang.

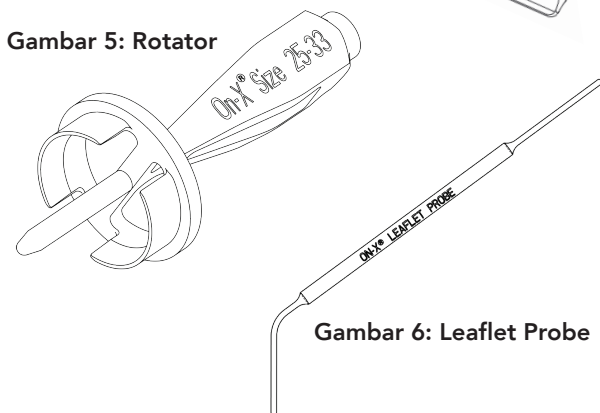
Rotator dapat digunakan dengan atau tanpa handel terpasang. Untuk memasang rotator ke handel Instrumen, masukkan ujung handel instrumen langsung ke dalam slot pada ujung handel instrumen. Rotator akan terpasang pada tempatnya dengan sedikit tekanan.

Leaflet Probe

Probe leaflet (Gambar 6) adalah batang fleksibel dengan ujung runcing. Probe leaflet dapat digunakan untuk secara perlahan menggerakkan leaflet untuk melihat bahwa mereka terbuka dan tertutup dengan bebas.



Gambar 4: Handel Instrumen



Gambar 5: Rotator

Gambar 6: Leaflet Probe

8.5 Pembersihan dan Sterilisasi Aksesori

Instrumen untuk implantasi Katup Jantung Prostetik On-X tersedia secara terpisah, NON-STERIL, dan harus dibersihkan serta disterilisasi sebelum digunakan. Prosedur pembersihan instrumen bedah rumah sakit standar harus digunakan. Catatan: instrumen-instrumen logam terbuat dari titanium. Instrumen-instrumen plastik

terbuat dari polyphenylsulfone. Bahan-bahan yang digunakan dalam instrumen ini dapat menahan uap standar dan sterilisasi uap flash.

PERINGATAN: Instrumen-instrumen ini TIDAK disediakan dalam keadaan steril. Mereka harus dibersihkan dan disterilisasi dengan benar sebelum digunakan.

PERINGATAN: JANGAN sterilisasi instrumen dengan metode sterilisasi selain penguapan. Kerusakan pada beberapa item dapat diakibatkan oleh penggunaan metode sterilisasi lain.

PERINGATAN: Rotator harus dilepaskan dari handel setelah penggunaan dan sebelum dibersihkan. Tekanan yang lebih besar daripada saat memasang diperlukan untuk melepas rotator dari handel instrumen.

9. PEDOMAN PENGGUNAAN

PERINGATAN: JANGAN GUNAKAN Katup Jantung Prostetik On-X jika:

- prostesisnya telah jatuh, rusak, atau salah penanganan dengan cara apa pun;
- tanggal kedaluwarsanya telah terlewati;
- segel tamper evident-nya rusak;
- tag nomor serinya tidak cocok dengan nomor seri pada label wadah.

9.1 Pelatihan Dokter

Tidak ada pelatihan khusus yang diperlukan untuk memasang Katup Jantung Prostetik On-X. Teknik-teknik yang digunakan untuk memasang prostesis ini mirip dengan teknik-teknik yang digunakan untuk protesis katup jantung mekanik apa pun.

9.2 Sterilisasi dan Sterilisasi Ulang

Katup Jantung Prostetik On-X disediakan dalam keadaan steril. Apabila tanggal kedaluwarsa sterilitas telah terlewati atau jika ketika dilepas dari kotak luar, wadah katup rusak atau pelindung sterilitas rusak, jangan gunakan katup. Hubungi Layanan Pelanggan On-XLTI dan kembalikan katup serta dapatkan penggantinya.

PERINGATAN: Jika selama pembedahan katup dilepas dari wadahnya namun tidak digunakan, itu tidak boleh dikemas kembali atau disterilisasi ulang. Pada situasi ini, katup harus dikembalikan ke On-XLTI. Hubungi Layanan Pelanggan untuk mendapatkan informasi sebelum melakukan pengembalian.

PERINGATAN: Jangan sterilisasi ulang Katup Jantung Prostetik On-X.

9.3 Instruksi Penanganan dan Persiapan

PERHATIAN: Pegang prostesis hanya dengan Instrumen Katup Jantung Prostetik On-X On-XLTI. Hanya gunakan pengukur Katup Jantung Prostetik On-X On-XLTI selama pemilihan ukuran katup, pengukur akhir dapat mengakibatkan pemilihan katup yang tidak tepat.

PERHATIAN: Hindari kontak antara permukaan karbon katup dengan jari-jemari yang dipakaikan sarung tangan atau instrumen logam atau abrasif apa pun karena mereka dapat menyebabkan kerusakan pada permukaan katup yang tidak dapat dilihat dengan mata telanjang yang dapat berakibat pada disfungsi struktural katup yang lebih cepat, lepasnya leaflet, atau menjadi sebuah nidus untuk pembentukan trombus.

PERHATIAN: Hindari merusak prostesis karena tekanan yang terlalu kuat pada orifis dan leaflet katup.

Circulating Nurse

1. Periksa tanggal kadaluwarsa di kotak luar.

PERINGATAN: JANGAN GUNAKAN Katup Jantung Prostetik On-X jika tanggal kadaluwarsanya telah terlewati. Jika sebuah katup tidak digunakan, wadah plastiknya tidak rusak, dan tanggal kadaluwarsa sterilitasnya telah terlewati, katup harus dikembalikan ke On-XLTI.

2. Lepas wadah katup dan isi kemasan dari kotak luar. Periksa wadah jika ada kerusakan.

PERINGATAN: JANGAN gunakan Katup Jantung Prostetik On-X jika prostesisnya telah jatuh, rusak, atau salah penanganan dengan cara apa pun. Jika

ada kerusakan, gunakan katup lain dan kembalikan katup melalui Layanan Pelanggan On-XLTI.

3. Isi kartu registrasi implan selengkap mungkin sesuai yang diperbolehkan oleh hukum dan kembalikan ke On-XLTI secepatnya. Ini memungkinkan pasien untuk dimasukkan ke dalam database pelacakan, yang bisa menjadi penting untuk pemberitaan di kemudian hari mengenai katupnya. Berikan kartu rekam pasien kepada pasien atau tempatkan di rekam medis pasien.

4. Buka wadah luar

Desain kemasan tutup luar putar: Putar tutup berlawanan arah jarum jam hingga berhenti, kemudian lepas tutupnya dari wadah (Gambar 7a).

Desain kemasan tutup kupas Tyvek®: Pegang sudut tab kulit tutup dan tarik ke belakang ke arah pusat wadah (Gambar 8a). Terus kupas hingga tutup benar-benar terlepas.

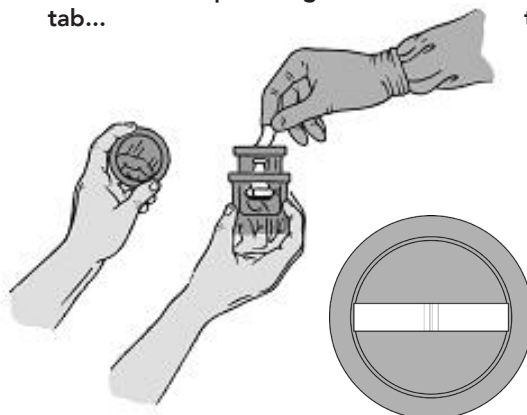
5. Perawat boleh melepas wadah dalam yang steril dari wadah luar dengan mengangkat pelan-pelan tab tarik yang terpasang pada bagian atas wadah dalam (Gambar 7b atau Gambar 8b). Wadah dalam kemudian ditempatkan di baki instrumen. Secara bergantian, wadah dalam dapat ditempatkan pada tempat steril dengan membalikkan pelan-pelan wadah luarnya sedikit di atas tempat steril (Gambar 7c atau Gambar 8c) dan membiarkan wadah dalam untuk keluar ke tempat steril.

Desain Tutup Putar

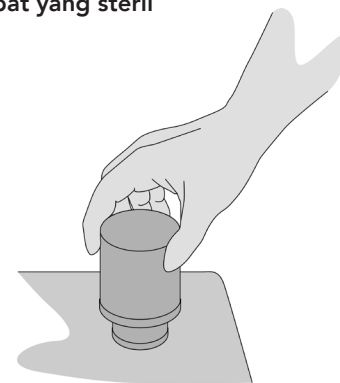
Gambar 7a. Tutup luar putar



Gambar 7b. Lepas dengan menarik tab...



Gambar 7c. ...atau telungkupkan pada tempat yang steril

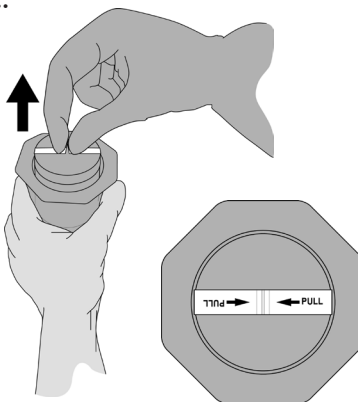


Desain Tutup Kupas

Gambar 8a. Tutup luar kupas



Gambar 8b. Lepas dengan menarik tab...



Gambar 8c. ...atau telungkupkan pada tempat yang steril



Perawat/Dokter Bedah:

1. Periksa segel tamper evident wadah dalam.

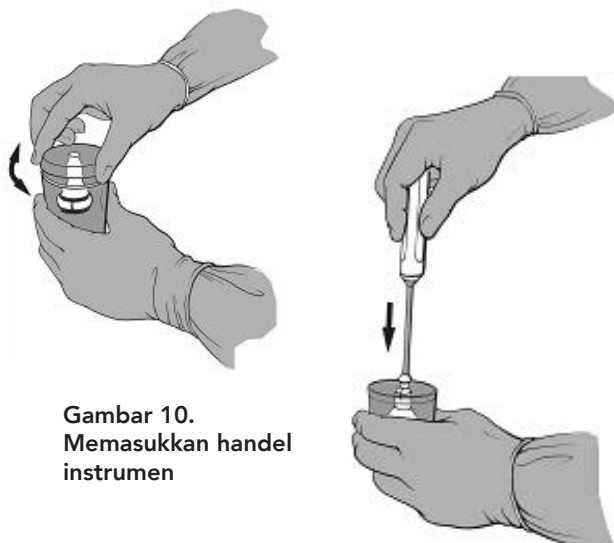
PERINGATAN: JANGAN GUNAKAN Katup Jantung Prostetik On-X segel tamper evident telah rusak. Jika segel tamper evident telah rusak, gunakan katup lain dan kembalikan katup melalui Layanan Pelanggan On-XLTI.

2. Buka wadah dalam dengan memutar pelan-pelan tutupnya untuk membuka segel tamper-proof-nya (Gambar 9) dan kemudian lepas tutup dari dasar.
3. Tekan ujung handel instrumen ke slot pada penahan katup hingga terpasang dengan kuat pada posisinya (Gambar 10). Pelan-pelan tarik katup keluar dari wadah dan geser piringan penahan dari penahan.

Pegang cincin jahit dengan hati-hati dengan tangan yang menggunakan sarung tangan dengan pegangan yang ringan dan putar pelan-pelan handel instrumen ke arah mana saja. Katup seharusnya berputar dengan mudah di dalam cincin jahit. Hentikan pengujian rotasi dengan sebuah tanda orientasi sejajar dengan sumbu pivot.

PERINGATAN: JANGAN GUNAKAN Katup Jantung Prostetik On-X jika katup tidak berputar dengan mudah. Gunakan katup lain dan kembalikan katup melalui Layanan Pelanggan On-XLTI.

Gambar 9. Membuka wadah dalam



Gambar 10. Memasukkan handel instrumen

4. Periksa tag nomor seri pada label di wadah luar.

PERINGATAN: JANGAN GUNAKAN Katup Jantung Prostetik On-X jika tag nomor serinya tidak sesuai dengan label wadah. Gunakan katup lain dan kembalikan katup melalui Layanan Pelanggan On-XLTI.

5. Lepas tag nomor seri dengan memotong jahitan yang mengaitkannya ke katup. Jika diinginkan, tag tersebut dapat digunakan untuk memeriksa sterilitas dengan teknik budaya standar segera setelah dilepas.

6. Katup tersebut kini siap untuk implantasi. Untuk memudahkan posisi selama implantasi, batang handel instrumen dapat dibengkokkan dengan memegang ujung handel dan batang, kemudian bengkokkan. Hindari memegang katup.

PERINGATAN: JANGAN gunakan katup untuk pengungkit dalam membengkokkan handel instrumen. Itu dapat merusak katup dan mengakibatkan kegagalan mekanik.

9.4 Implantasi Perangkat

PERINGATAN: Seluruh instrumen aksesori harus dibersihkan dan disterilisasi sebelum digunakan sesuai dengan instruksi instrumen.

Pengukuran

Hanya gunakan pengukur Katup Jantung Prostetik On-X ketika mengukur anulus. Pengukur terdiri dari ujung replika silinder, kerucut, dan aortik. Rujuk ke Tabel 2 untuk memfasilitasi pemilihan pengukur.

Pengukur silinder sesuai untuk katup ukuran 19 mm hingga 25 mm. Pengukur kerucut sesuai katup ukuran 27/29 mm dan 31/33 mm. Kedua jenis pengukur ini dapat digunakan baik untuk katup aortik maupun mitral.

Ukuran katup yang tepat ditentukan oleh didapatkannya kecocokan yang nyaman, tidak ketat, dari pengukur di dalam anulus. Ketika kecocokan yang nyaman telah didapatkan, ukuran katup yang sesuai ditandai dengan identifikasi pada pengukur. Katup Jantung Prostetik Conform-X Mitral On-X dapat digunakan ketika kecocokan yang nyaman pada atau antara ukuran 25 dan ukuran 33.

Pengukur replika aortik tersedia untuk semua ukuran katup aortik. Untuk katup aortik ukuran 19 mm hingga 25 mm, pengukur replika aortik digunakan untuk memastikan bahwa katup aortik dapat duduk dengan tepat dalam anulus dan bahwa arteri koroner tetap tidak terhalang. Katup aortik ukuran 19 mm hingga 25 mm dari konfigurasi cincin jahit standar, Conform-X, dan Anatomis dirancang agar sesuai dalam implan sehingga suar karbon yang terpapar tetap tinggal di anulus dan cincin jahitnya intrasupra-anular (Gambar 11).

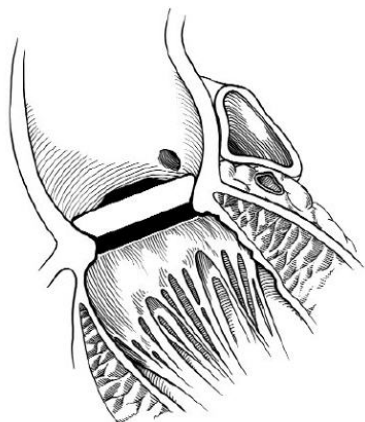
PERINGATAN: JANGAN ukur cincin jahit dari katup aortik ukuran 19 mm hingga 25 mm agar sesuai dalam anulus.

Katup aortik ukuran 27/29 mm dari konfigurasi cincin jahit standar, Conform-X, dan Anatomis dirancang untuk ditempatkan pada posisi intra-anular dan memiliki pengukur replika untuk menggambarkan penempatan ini.

Seluruh katup mitral, termasuk Katup Jantung Prostetik Conform-X Mitral On-X, dirancang untuk ditempatkan pada posisi supra-anular (Gambar 12).

PERHATIAN: Hindari melebihi ukuran katup, karena itu dapat mengakibatkan gangguan pada fungsi katup.

Gambar 11. Pengukur replika aortik memverifikasi katup aortik



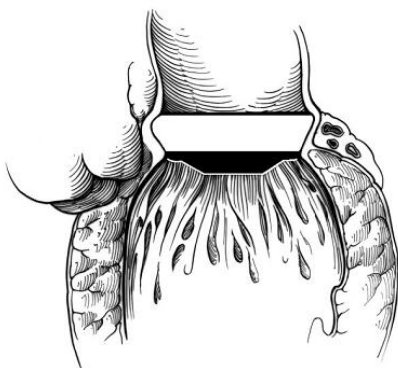
9.5 Teknik Menjahit

Teknik-teknik menjahit berbeda-beda tergantung pada preferensi dokter bedah yang melakukan implantasi dan kondisi pasien. Katup aortik dirancang agar anulus jaringan berbatasan dengan lubang orifis. Konsensus umum di antara para dokter bedah adalah bahwa teknik jahit jahitan kasar terputus non-everting, dengan atau tanpa pledget, memberikan konformasi annulus terbaik pada permukaan luar suar.

Katup mitral secara umum telah dipasang dengan menggunakan teknik jahit jahitan kasar everting dengan atau tanpa pledget, meskipun teknik jahit yang tidak putus-putus atau jelujur juga pernah digunakan dan berhasil.

PERHATIAN: Ketika mendudukkan katup, pastikan bahwa tidak ada material jahitan atau struktur anatomi yang mengganggu pergerakan leaflet. Kemampuan rotasi katup dapat membantu menghindari patologi residual abnormal yang dapat mengganggu pergerakan leaflet.

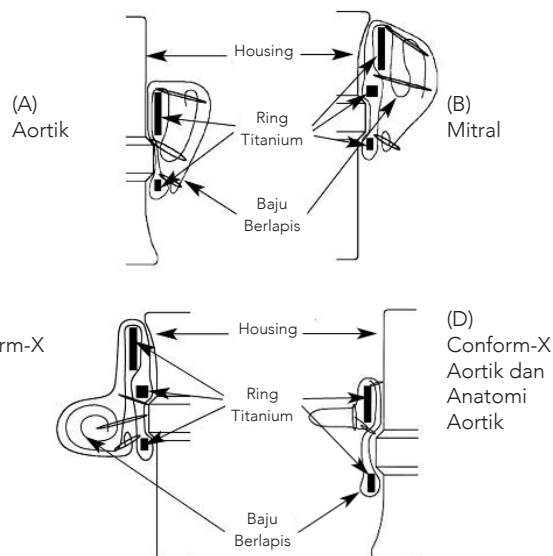
Gambar 12. Posisi katup supra-anular



Jahitan dapat dilewatkan titik tengah cincin jahit. Ini memungkinkan cincin jahit untuk tetap fleksibel dan sesuai dengan anulus. Ini juga mencegah jahitan bersentuhan dengan ring titanium yang berada di dalam cincin jahit (Gambar 13). Tanda-tanda orientasi pada cincin jahit dapat digunakan untuk membantu penempatan jahitan.

PERHATIAN: Untuk cincin jahit anatomis, jahitan pada ketiga komisura katup harus sesuai dengan ketiga tanda orientasi pada cincin jahit.

Gambar 13. Penampang cincin jahit



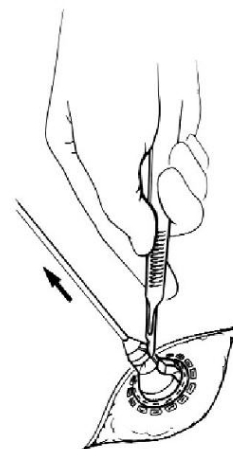
Ketika semua jahitan sudah terpasang, katup dimasukkan ke dalam anulus dan jahitan diikat. Untuk katup-katup aortik, disarankan agar 3 jahitan pertama diikat dengan jarak yang sama satu sama lain dan di tengah-tengah antara komisura-komisura untuk menstabilkan katup di dalam anulus.

Penahan dilepas dari katup dengan memotong jahitan yang menahannya secara hati-hati seperti yang ditunjukkan pada Gambar 14, kemudian dengan perlahan-lahan melepas penahan katup dari katup dengan handel.

PERINGATAN: JANGAN berusaha untuk memasukkan ulang penahan katup ke katup jika sudah dilepas. Katup aortik dan mitral menggunakan penahan katup tidak langsung yang spesifik untuk setiap jenis katup. (Gambar 2.)

PERHATIAN: Ikatan jahitan harus dipotong pendek untuk menghindari segala potensi gangguan pada pergerakan leaflet.

Gambar 14. Melepas penahan katup



9.6 Pengujian Pergerakan Leaflet dan Rotasi Katup

Pengujian Pergerakan Leaflet

Ketika katup sudah terpasang, pergerakan bebas leaflet harus diuji. Untuk menguji mobilitas leaflet, gunakan rotator probe atau leaflet probe untuk menggerakkan leaflet secara perlahan untuk memastikan bahwa mereka dapat membuka dan menutup dengan bebas.

PERINGATAN: Uji mobilitas leaflet hanya dengan leaflet probe On-X On-XLTI atau leaflet probe di ujung rotator.

Rotasi

Jika leaflet tidak bergerak dengan bebas, putar katup dengan perlahan ke arah mana saja hingga mencapai posisi di mana leaflet tidak terganggu lagi.

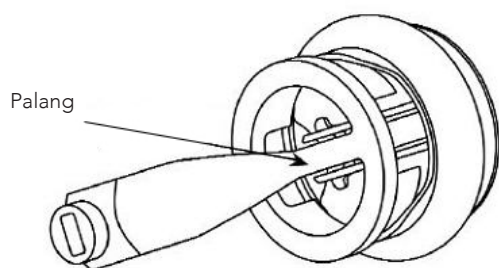
PERHATIAN: Jangan mencoba memutar katup jika dirasakan ada tahanan yang signifikan atas rotasi tersebut. Torsi yang diperlukan untuk memutar katup in situ seharusnya hampir sama dengan yang diperlukan untuk menguji rotasi sebelum implantasi. Jika diperlukan torsi lebih besar untuk memutarnya, berhenti mencoba memutar. Jika rotasi diperlukan dan tidak dapat dilakukan, lepas katup.

Rotator dapat digunakan dengan atau tanpa handel terpasang. Seperlunya, pasang handel instrumen ke rotator dengan memasukkan ujung handel instrumen ke slot di ujung handel rotator hingga terpasang dengan kuat dalam posisinya.

PERINGATAN: Hanya gunakan rotator On-X On-XLTI untuk memutar katup in situ. Hanya gunakan rotator dengan ukuran yang sesuai. Penggunaan rotator dengan ukuran yang salah dapat merusak katup.

Dengan rotator leaflet probe di antara leaflet dan palang sejajar dengan sumbu pivot leaflet, masukkan rotator katup dengan hati-hati ke katup hingga terpasang dengan mudah (Gambar 15).

Gambar 15. Memasukkan rotator katup



PERHATIAN: Seharusnya tidak ada hambatan ketika memasukkan rotator. Jika ditemukan hambatan, hentikan, lepas, dan sejajarkan ulang rotator sebelum mencoba untuk memasukkan rotator lagi.

Coba lagi pergerakan leaflet setelah diputar. Jika leaflet tidak dapat bergerak bebas, lepas katup.

9.7 Orientasi katup

Aortik:

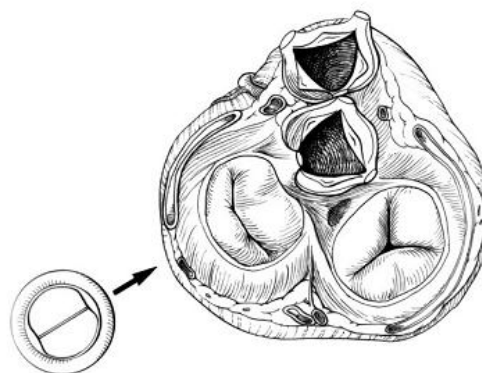
Berdasarkan penelitian klinis, tidak ada orientasi yang lebih disukai untuk Katup Jantung Prostetik On-X Aortik dengan konfigurasi cincin jahit standar, Conform-X, atau Anatomis.

PERHATIAN: Ketika katup sudah terpasang, pastikan secara visual bahwa ostia koroner bebas dari potensi gangguan.

Mitral:

Literatur menyarankan bahwa sumbu pivot katup mitral harus diposisikan secara anti-anatomik. Lihat Gambar 16.

Gambar 16. Sumbu pivot katup mitral diposisikan secara anti-anatomik



Standar dan Conform-X Mitral

10. INFORMASI PASCA OPERASI

10.1 Kesesuaian Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)

*Catatan: Penemuan MRI berikut ini berlaku untuk semua ukuran Katup Jantung Prostetik On-X dan konfigurasi manset jahit.

MR Conditional: 

Katup Jantung Prostetik On-X, Prostesis Katup Jantung Conform-X Mitral. Ukuran 25-33*, ditetapkan sebagai MR-conditional menurut terminologi yang ditentukan dalam American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Praktik Standar untuk Menandai Perangkat Medis dan Item-Item Lainnya untuk Keamanan dalam Lingkungan Resonansi Magnetik. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Pengujian non-klinis menunjukkan bahwa Prostesis Katup Jantung Conform-X Mitral On-X, Ukuran 25-33, adalah MR Conditional. Seorang pasien dengan perangkat ini dapat langsung dipindai dengan aman setelah penempatan dengan ketentuan sebagai berikut:

Medan Magnet Statis:

- Medan magnet statis 3-Tesla atau kurang
- Gradien spasial medan magnet maksimum 720-Gauss/cm atau kurang

Pemanasan yang Berkaitan dengan MRI:

Dalam pengujian non-klinis, Katup Jantung Prostetik On-X, Prostesis Katup Jantung Conform-X Mitral, Ukuran 25-33 menghasilkan kenaikan suhu berikut ini selama MRI dilakukan dengan pemindaian selama 15 menit (yaitu per urutan detak) dalam sistem MR 3-Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Perubahan suhu tertinggi +1,6°C

Oleh karena itu, percobaan pemanasan yang berkaitan dengan MRI untuk Prostesis Katup Jantung Conform-X Mitral On-X, Ukuran 25-33, pada 3-Tesla, dengan menggunakan kumparan tubuh RF serah/terima pada sistem MR menunjukkan keseluruhan badan memiliki rata-rata SAR 2,9-W/kg (yaitu berhubungan dengan nilai rata-rata keseluruhan tubuh yang diukur dengan kalorimeter sebesar 2,7-W/kh), mengindikasikan bahwa jumlah terbesar dari pemanasan yang terjadi terkait kondisi spesifik ini sama dengan atau kurang dari +1,6°C.

Informasi Artefak:

Kualitas gambar MR dapat terganggu jika area yang diinginkan berada di area yang persis sama atau relatif dekat dengan posisi Prostesis Katup Jantung Conform-X Mitral On-X, Ukuran 25-33. Oleh karena itu, optimisasi parameter gambar MR untuk mengompensasi karena adanya perangkat ini mungkin diperlukan.

Urutan Detak	Ukuran Rongga Sinyal (mm ²)	Orientasi Bidang
T1-SE	1.090	Paralel
T1-SE	686	Tegak lurus
GRE	1.478	Paralel
GRE	1.014	Tegak lurus

10.2 Barang yang Dikembalikan

Diperlukan otorisasi dari Layanan Pelanggan On-XLTI terlebih dahulu untuk mengembalikan produk apa pun. Untuk pertanyaan-pertanyaan yang berkaitan dengan katup atau untuk otorisasi pengembalian, silakan hubungi Layanan Pelanggan kami.

Berlisensi di bawah Paten AS Nomor. 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; No. Seri 09/010,449 diizinkan; No. Seri 09/224,816 diizinkan; dan izin serta paten lain yang masih tertunda.

11. INFORMASI PASIEN**11.1 Registrasi Pasien**

Di setiap kemasan katup, terdapat sebuah Kartu Rekam pasien dan sebuah Kartu Registrasi Implan. On-XLTI meminta agar Kartu Registrasi Implan segera diisi dan salinan surat dikembalikan ke Layanan Pelanggan On-XLTI. Untuk beberapa implan katup, mohon isi satu kartu untuk masing-masing katup. On-XLTI akan menggunakan data ini untuk tujuan pemberitahuan dan untuk membantu pengisian ulang inventaris di rumah sakit. Seluruh informasi pasien akan dijaga kerahasiaannya dengan ketat, dan penerbitan informasi yang mengidentifikasi pasien akan ditolak jika diizinkan oleh hukum.

11.2 Kartu Rekam Pasien

Sebuah Kartu Rekam Pasien disediakan bersamaan dengan prostesis. Pasien-pasien harus didorong untuk melengkapi kartu tersebut dan selalu membawanya.

11.3 Booklet Informasi Pasien

On-XLTI telah menyediakan booklet informasi pasien yang dapat dipilih oleh dokter untuk diberikan kepada pasien sebelum pulang. Salinan booklet ini tersedia sesuai permintaan dari perwakilan sales On-XLTI Anda.

12. PENOLAKAN GARANSI

Karena komplikasi yang telah disebutkan sebelumnya yang dapat terjadi dengan penggunaan prostesis katup jantung apa pun dan kemungkinan terjadinya kerusakan, juga disebutkan sebelumnya bahwa, sebelum, selama, dan setelah implantasi, On-XLTI hanya menjamin bahwa produk seharusnya sesuai dengan spesifikasi standar On-XLTI. Tidak ada jaminan lain yang diberikan oleh On-XLTI terkait fungsi produk yang digunakan, dan On-XLTI mengasumsikan tidak ada risiko apa pun yang diakibatkan oleh penggunaan produk ini. Keseluruhan risiko terkait penggunaan produk ada pada pembeli. On-XLTI menolak seluruh jaminan lain, berkenaan dengan produk, tersurat atau tersirat, termasuk namun tidak terbatas pada hal-hal yang berkaitan dengan daya jual produk atau kesesuaian untuk tujuan tertentu. On-XLTI tidak bertanggung jawab atas kerugian, kerusakan, atau biaya langsung, khusus, konsekuensial, atau insidental yang berkaitan dengan penggunaan produk. Tidak ada pihak yang memiliki wewenang untuk mengubah ketentuan-ketentuan atau untuk mengikat On-XLTI dengan tanggung jawab atau jaminan tambahan yang berkaitan dengan penggunaan produk.

APPENDIX A

Informasi klinis sesuai yang disyaratkan oleh FDA (AS)

1. KEJADIAN YANG TIDAK DIHARAPKAN

Dalam studi pra-pasar Eropa sebanyak 184 total Katup Jantung Prostetik On-X Aortik dipasang di 184 pasien di 11 pusat. Itu artinya tindak lanjutnya adalah 2,2 tahun (rentang 0 hingga 4,0 tahun) dengan total 411,8 tahun-pasien. Pada posisi mitral 229 katup telah dipasang di 229 pasien di 16 pusat. Tindak lanjut mitral rata-rata adalah 1,8 tahun (rentang 0 hingga 4,5 tahun) dengan total 417,9 tahun-pasien.

Pada pasien-pasien aortik, sejumlah 7 kematian terjadi selama penelitian dan 2 di antaranya ditandai sebagai berkaitan dengan katup. Penyebab dari kematian yang berkaitan dengan katup adalah tromboembolisme awal (1 pasien) dan kematian mendadak yang tidak dijelaskan (1 pasien). Pada pasien mitral, sejumlah 18 kematian terjadi selama penelitian dan 3 di antaranya ditandai sebagai berkaitan dengan katup. Penyebab dari kematian yang berkaitan dengan katup mitral adalah perdarahan awal yang tidak terkontrol (1 pasien) dan kematian mendadak yang tidak dijelaskan (2 pasien).

1.1 Kejadian yang Tidak Diharapkan yang Diamati

Kejadian-kejadian yang tidak diharapkan dilaporkan dalam studi klinis seperti yang ditampilkan dalam Tabel 3 dan 4

2. STUDI KLINIS

2.1 Uji Coba Pra-Pasar

Berbagai uji coba pra-pasar Katup Jantung Prostetik On-X dirancang untuk mempelajari keamanan dan efektivitas katup dalam penggantian katup aortik dan mitral. Pasien yang memerlukan penggantian katup jantung aortik yang terisolasi terdaftar sejak 1996 hingga 2000 di 11 pusat di sebuah studi multicenter internasional yang prospektif, tidak acak, dengan kontrol retrospektif. Pasien yang memerlukan penggantian katup jantung mitral yang terisolasi terdaftar sejak 1996 hingga 2001 di 16 pusat di sebuah studi multicenter internasional yang prospektif, tidak acak, dengan kontrol retrospektif.

Kelompok aortik mencakup 184 pasien (121 laki-laki, 63 perempuan), yang berusia mulai dari 20 hingga 80 tahun (rata-rata 60,2 tahun). Tindak lanjut kumulatifnya adalah 411,8 tahun-pasien dengan tindak lanjut rata-rata 2,2 tahun (SD = 0,8 tahun, rentang = 0 hingga 4,0 tahun). Kelompok mitral mencakup 229 pasien (86 laki-laki, 143 perempuan), yang berusia mulai dari 21 hingga 78 tahun (rata-rata 59,2 tahun). Tindak lanjut kumulatifnya adalah 417,9 tahun-pasien dengan tindak lanjut rata-rata 1,8 tahun (SD = 1,3 tahun, rentang = 0 hingga 4,5 tahun). Tabel 5 dan 6 menunjukkan demografi pasien pra-operasi

dan operasi. Grafik 1 menunjukkan jumlah pasien yang dilakukan implantasi versus durasi tindak lanjut. Tabel 7 menunjukkan informasi implantasi berdasarkan ukuran katup, termasuk pasien yang dilakukan implantasi dan jumlah tahun-pasien.

Titik akhir keamanan yang didapatkan dalam studi ini adalah komplikasi; analisa darah digunakan untuk mengonfirmasi tiadanya atau adanya komplikasi tertentu. Hasil keamanan ditunjukkan di Tabel 3 dan 4. Titik akhir efektivitas adalah klasifikasi New York Heart Association (NYHA) dan asesmen ekokardiografi. NYHA dan data darah didapatkan ketika pra-operasi, intra-operasi, dan pasca-operasi pada 3 hingga 6 bulan, pada satu tahun, dan setiap tahun setelahnya. Data hemodinamik didapatkan saat pasien pulang dan saat satu tahun. Tabel 8 dan 9 menunjukkan hasil-hasil efektivitas ini.

2.2 Uji coba Pasca-pasar tentang Target Antikoagulasi Lebih Rendah

Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial (PROACT) dirancang untuk mengevaluasi apakah ini aman dan efektif untuk merawat pasien yang dilakukan implantasi dengan Katup Jantung Prostetik On-X dengan terapi antikoagulan yang kurang agresif daripada yang saat ini direkomendasikan oleh pedoman dari American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) atau American College of Chest Physicians (ACCP) untuk pasien-pasien yang mendapatkan prostesis katup mekanik bileaflet. Kelompok aortik pertama yang menyelesaikan pendaftaran dan analisa digunakan untuk membandingkan terapi antikoagulan standar versus tujuan rasio normalisasi internasional (INR) 1,5 hingga 2,0 pada pasien berisiko tinggi yang memerlukan penggantian katup Aortik (AVR).

Rancangan Studi dan Pemilihan Pasien

Lengan AVR risiko tinggi dari studi PROACT adalah sebuah uji coba yang prospektif, acak, unblinded, dan terkontrol yang membandingkan hasil setelah AVR dengan katup On-X. Ini adalah suatu uji coba multicenter yang terdiri dari 36 pusat di Amerika Utara, yang mana 35 pusat di antaranya berada di Amerika Serikat dan 1 pusat di Kanada. Total 425 pasien direkrut dalam kelompok ini untuk AVR pada pasien berisiko tinggi untuk trombosis dan tromboembolisme katup. Pendaftaran dimulai pada Juni 2006 dan ditutup untuk kelompok AVR berisiko tinggi pada Oktober 2009. Data tindak lanjut hingga 1 September 2014 tersedia untuk laporan ini. Titik akhir utama adalah tingkat trombosis katup, tromboembolisme, perdarahan, operasi ulang, eksplan, dan semua kematian yang disebabkan dan berkaitan dengan katup, sesuai yang didefinisikan dalam pedoman Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) untuk studi katup. Non-inferioritas antara 2 kelompok harus dievaluasi dengan menggunakan gabungan tingkat trombosis katup,

tromboembolisme, dan perdarahan, serta sebuah margin non-inferioritas 1,5% (absolut). Estimasi ukuran sampel ditentukan dengan menggunakan tes proporsi 1-sisi dengan eror jenis I 0,05 dan kekuatan 80% untuk menguji hipotesis non-inferioritas.

Kriteria Penyertaan Pasien

Kriteria penyertaan pasien adalah sebagai berikut:

1. Pasien-pasien dengan indikasi klinis untuk AVR terisolasi
2. Pasien-pasien dengan kondisi berikut, yang menempatkan pasien dalam kelompok "berisiko tinggi": fibrilasi atrium kronis, fraksi ejeksi ventrikel kiri < 30%, pembesaran atrium kiri dengan diameter > 50 mm, kontras ekokardiografi spontan di atrium kiri, gejala patologi vaskuler, gangguan saraf, hiperkoagulabilitas (dijelaskan di bawah), aneurisma ventrikel kiri atau kanan, kurangnya respons platelet terhadap aspirin atau clopidogrel, dan wanita yang menjalani terapi penggantian estrogen.
3. Pembedahan jantung secara bersamaan, termasuk pencangkokan bypass arteri koroner, perbaikan katup mitral atau trikuspid, penggantian ascending Aortik, dan prosedur labirin, boleh dilakukan
4. Pasien-pasien dewasa (setidaknya 18 tahun)

Kriteria Pengecualian Pasien

Kunci kriteria pengecualian pasien adalah sebagai berikut:

1. Penggantian katup kiri sisi kanan
2. Penggantian katup ganda (aortik dan mitral)
3. Pasien-pasien dengan endokarditis aktif pada saat implantasi
4. Peristiwa tromboembolik atau tromboflebitis yang sebelumnya telah dikonfirmasi atau dicurigai terjadi atau disembuhkan dalam satu tahun sebelum pendaftaran
5. Pasien dalam keadaan darurat

Hiperkoagulabilitas pada pasien-pasien AVR ditentukan dengan tes darah berikut yang dilakukan sebelum operasi dan sebelum inisiasi terapi warfarin: resistensi protein C teraktivasi (mutasi faktor V Leiden), mutasi protrombin, aktivitas antitrombin III, aktivitas protein C, aktivitas protein S, aktivitas faktor VIII, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah. Resistensi kepada aspirin atau clopidogrel pada pasien-pasien AVR ditentukan dari hasil tes laboratorium klinis: urine 11-dehydro-thromboxane B2 (kemudian menjadi blood thromboxane A2) untuk aspirin dan penghambatan P2Y12 untuk clopidogrel.

Pengacakan untuk Kelompok-Kelompok Tes dan Kontrol

Seluruh pasien mendapatkan warfarin secara rutin dengan target INR 2,0 hingga 3,0, plus aspirin 81 mg setiap hari untuk 3 bulan pertama pasca operasi. Pada

90 hari setelah operasi, pengacakan dilakukan dengan menggunakan algoritma Mersenne Twister pengacakan standar melalui sebuah modul pengacakan on-line.

Kelompok tes: Untuk 3 bulan pertama pasca operasi, warfarin pada target INR 2,0 hingga 3,0 dengan aspirin 81 mg/hari digunakan. Setelah 3 bulan, dosis warfarin dikurangi ke target INR 1,5 hingga 2,0 dengan aspirin 81 mg/hari.

Kelompok kontrol: Pasca operasi, warfarin pada target INR 2,0 hingga 3,0 dengan aspirin 81 mg/hari digunakan selama periode studi.

Pasien mana saja dalam kelompok tes yang mengalami peristiwa tromboembolisme harus berpindah ke terapi antikoagulasi standar (INR, 2,0-3,0 plus aspirin 81 mg/hari), meskipun pasien-pasien seperti itu tetap berada dalam kelompok tes dengan pengobatan ketat.

Titik Akhir Utama

Titik akhir utama mencakup peristiwa perdarahan besar, peristiwa perdarahan kecil, stroke ringan (TIA), stroke iskemik, tromboemboli perifer, trombosis katup, gabungan peristiwa-peristiwa tersebut, operasi ulang, eksplan, dan seluruh kematian yang disebabkan dan berkaitan dengan katup.

Titik Akhir Sekunder

Titik akhir sekunder mencakup endokarditis, hemolisis, anemia hemolitik, kebocoran paravalvular, disfungsi struktural dan non-struktural, pasca operasi kelas fungsional New York Heart Association, dan hemodinamik ekokardiografi (gradien puncak, gradien rata-rata, area orifis efektif, dan regurgitasi katup).

Jadwal Tindak Lanjut

Pasien-pasien ditindaklanjuti dengan kunjungan perseorangan ke tempat-tempat studi pada 3 bulan, 6 bulan, dan 1 tahun setelah operasi dan kemudian setiap tahun untuk 2 hingga 5 dan sebanyak 8 tahun pasca operasi untuk menambah 800 tahun-pasien yang diperlukan dari tindak lanjut yang diwajibkan oleh FDA. Selama kunjungan ini, elektrokardiografi dan ekokardiografi dilakukan seperlunya sesuai protokol dan sesuai yang ditentukan secara klinis. Seluruh pasien yang dirawat dengan terapi warfarin ditindaklanjuti dengan menggunakan uji INR mingguan di rumah melalui telepon pusat dan database daring. Periode tindak lanjut hingga 1 September 2014 dan selesai pada 98% pasien.

Manajemen INR

Seluruh pasien mendapatkan pengawasan INR dari rumah secara acak. Kontrol INR dilakukan dengan menggunakan pengujian mingguan dari rumah, dengan penyesuaian dosis warfarin yang dilakukan oleh tempat-tempat klinis untuk menekan variabilitas INR dan memaksimalkan waktu dalam rentang target INR.

Pemenuhan pengawasan dari rumah ditentukan oleh frekuensi tes yang dilakukan setiap tahun.

Analisa Statistik

Statistik deskriptif, termasuk rata-rata dan standar deviasi, dilaporkan untuk pengukuran numerik. Kejadian yang tidak diharapkan di awal adalah yang terjadi sebelum pengacakan dan dihitung sebagai persentase. Tingkat kejadian yang tidak diharapkan linear akhir (pasca pengacakan) dalam %/tahun-pasien (pt-yr) dihitung berdasarkan populasi keamanan termasuk seluruh pasien yang sudah mendapatkan setidaknya 1 dosis obat studi. Kurva tabel kehidupan Kaplan-Meier dihitung untuk data waktu ke peristiwa, sejak pengacakan hingga peristiwa pertama analisa dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak statistik Sistem Analisa Statistik, versi 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

HASIL

Sejak Juni 2006 hingga Oktober 2009, 425 pasien terdaftar dalam lengan AVR berisiko tinggi dari uji coba PROACT. Dari 425 pasien ini, 185 diacak setelah 3 bulan pasca operasi ke kelompok tes dan 190 diacak ke kelompok kontrol. Periode tindak lanjut memiliki rata-rata 3,82 tahun sampai 1 September 2014 (878,6 pt-yrs untuk kelompok kontrol dan 766,2 pt-yrs untuk kelompok tes). 50 pasien yang tersisa dikeluarkan dari uji coba sebelum pengacakan karena alasan-alasan berikut: kematian (n = 8), pengecualian kejadian yang tidak diharapkan oleh protokol (n = 10), perbedaan atau tidak dilakukan pembedahan (n = 14), penarikan oleh pasien atau dokter (n = 11), pengecualian kriteria protokol (n = 3), eksplantasi (n = 1), dan mangkir (n = 3). Usia rata-rata

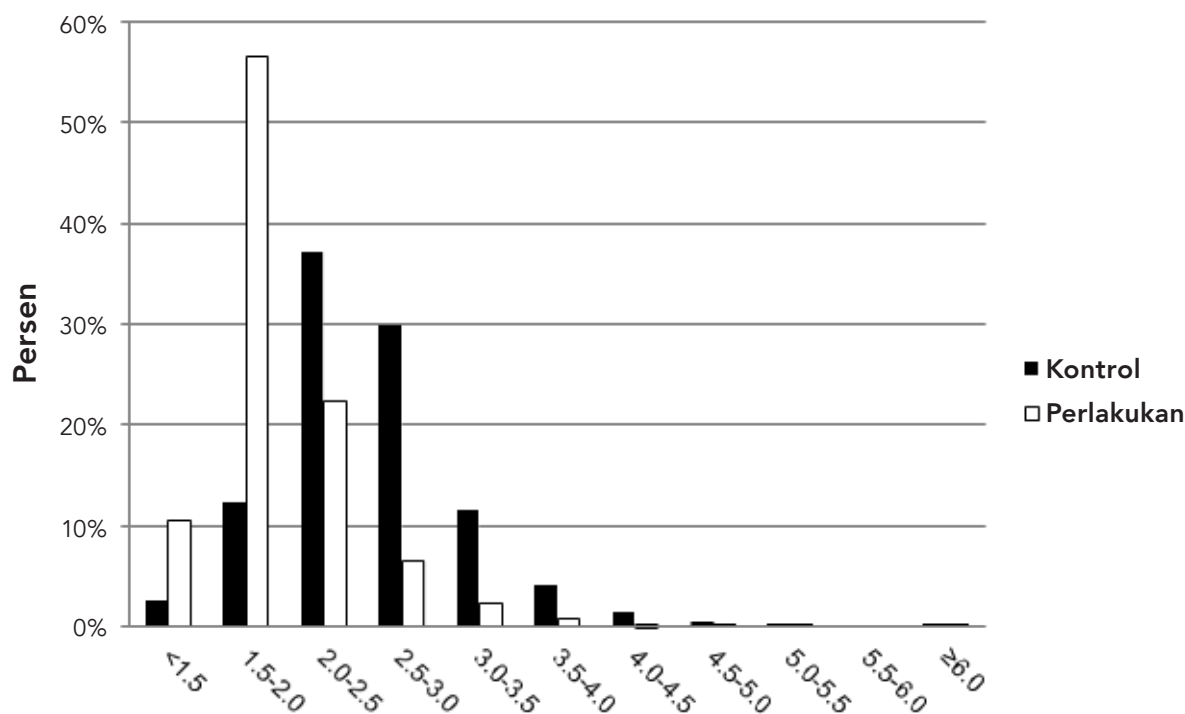
ketika operasi adalah $55,8 \pm 12,0$ tahun (rentang, 22 - 85) untuk kelompok kontrol dan $54,1 \pm 13,0$ tahun (rentang, 20 - 83) untuk kelompok tes ($p = 187$). Pada kelompok kontrol dan tes, masing-masing 81% dan 80% pasiennya laki-laki ($p = 898$).

Perbandingan antara 2 kelompok untuk gejala patologi katup asli, lesi katup, klasifikasi fungsional New York Heart Association pra-operasi, faktor-faktor risiko klinis, dan hasil tes laboratorium abnormal ada dalam Tabel 10. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Pasien dianggap sesuai minimal jika frekuensi pengujian mereka setidaknya dua kali sebulan, sekitar dua kali sesering pengawasan INR konvensional di kantor rawat jalan dokter. Pasien dianggap sepenuhnya sesuai ketika frekuensi pengujian mereka 2 - 3 kali sebulan. Pengawasan dari rumah yang ideal akan menghasilkan interval rata-rata antara tes yaitu 7 hari. Pada studi saat ini, interval rata-rata antar tes adalah 9 hari pada kedua kelompok. Lebih dari 80% pasien sesuai minimal dengan prosedur pengawasan rumah, >20% sesuai ideal, dan 96% dari seluruh pasien setidaknya berusaha untuk melakukan pengujian dari rumah satu kali. Terakhir, 4% pasien menolak pengawasan INR dari rumah secara bersama-sama dan diawasi oleh dokter lokal mereka saat kunjungan ke klinik. Rata-rata INR yaitu $1,89 \pm 0,49$ (nilai tengah 1,80) untuk pasien tes (target 1,5 - 2,0) dan $2,50 \pm 0,63$ (nilai tengah 2,40) untuk pasien kontrol (target 2,0 - 3,0).

Gambar 17 menunjukkan distribusi pengukuran INR berdasarkan kelompok, menggambarkan tingkat INR yang lebih rendah yang ditemukan di kelompok tes. Persentase pengukuran INR pada rentang target yaitu

Gambar 17. Distribusi INR



64,1% untuk kelompok tes dan 70,4% pada kelompok kontrol. Kelompok tes pada persentase rentang mirip dengan kelompok kontrol, terlepas dari rentang target yang lebih sempit. INR rata-rata dan nilai tengah berada di dalam rentang target untuk kedua kelompok. Persentase pembacaan $>3,0$ atau $<1,5$ masing-masing adalah 17,3% pada kelompok kontrol dan 13,5% pada kelompok tes.

Hasil dari peristiwa titik akhir utama ditunjukkan dalam Tabel 11. Tingkat peristiwa akhir linear menunjukkan bahwa kelompok tes memiliki tingkat peristiwa lebih rendah baik dalam perdarahan besar maupun kecil.

Tingkat peristiwa trombosis antara 2 kelompok tampak sama. Perbedaan dalam peristiwa perdarahan antara 2 kelompok jelas mendukung kelompok tes. Selain itu, tingkat kematian antara 2 kelompok sama, tingkat peristiwa yang berkaitan dengan katup sekunder lainnya tidak ditampilkan dalam Tabel 11 di mana semuanya $<1\%$ /pt-yr dan juga sama antara 2 kelompok.

Sebelum pengacakan, 4 pasien meninggal dalam 30 hari pertama dan 4 lagi meninggal antara 30 dan 90 hari. Kemudian 4 kematian awal disebabkan oleh syok kardiogenik, kegagalan multiorgan, kegagalan biventrikular, cucuran ateroembolik yang mengakibatkan gagal ginjal; semuanya terjadi dalam 2 hari operasi. 4 kematian yang terjadi 30 hingga 90 hari pasca operasi disebabkan oleh kematian mendadak dengan penyebab tidak diketahui, endokarditis prostetik, perdarahan otak, dan aritmia.

Setelah pengacakan, insiden kematian mendadak sama dalam kedua kelompok (3 dalam setiap kelompok). Ada 3 kematian karena jantung dalam kelompok kontrol dan tidak ada dalam kelompok tes. Kematian yang berkaitan dengan katup mencakup 2 peristiwa perdarahan otak dan 1 peristiwa perdarahan lambung dalam kelompok kontrol dan 1 stroke isemik serta 1 peristiwa perdarahan otak dalam kelompok tes. Kematian akhir sisanya ditentukan oleh ajudikasi independen bahwa tidak berkaitan dengan katup dan ada 7 dalam setiap kelompok.

Evaluasi kualitatif pada operasi ulang dan eksplantasi mengungkap bahwa jenis dan penyebab operasi ulang dan eksplantasi sama antara 2 kelompok. Sebelum pengacakan, prosedur operasi paling umum adalah eksplorasi ulang untuk perdarahan perioperatif, yang terjadi 22 kali (5,2% dari 425 pasien, atau sekitar setengah dari peristiwa perdarahan perioperatif). Penyisipan alat pacu jantung dalam 14 hari adalah prosedur paling umum kedua dan dilakukan pada 19 pasien (4,5% dari 425 pasien). Prosedur dini lainnya adalah perdarahan lambung, endokarditis prostetik, pemasangan ulang kawat sternum, kehamilan tersembunyi; masing-masing terjadi satu kali. Setelah pengacakan, operasi ulang yang berkaitan dengan katup dikaitkan dengan endokarditis prostetik, kebocoran paravalvular, trombosis, trombektomi perifer, perdarahan, dan transplantasi jantung. Secara keseluruhan, tingkat operasi ulang pasca pengacakan adalah 0,46%/pt-yr untuk kelompok kontrol dan 0,91%

untuk kelompok tes), dan tingkat eksplantasi adalah 0,34% pada kelompok kontrol dan 0,91% pada kelompok tes. Jenis dan jumlah operasi ulang dan eksplantasi sama antara kedua kelompok tersebut.

TIA didefinisikan sebagai sebuah defisit neurologis yang terjadi selama ≤ 3 hari. Tujuh (7) TIA terjadi pada kelompok kontrol, dengan durasi rata-rata 1,6 hari, dan 11 pada kelompok tes, dengan durasi rata-rata 1 hari. Itu semua adalah kebutaan jangka pendek, mati rasa, perasaan lemah, atau kesemutan pada pasien yang pemindaian tomografi dengan komputer atau penggambaran resonansi magnetiknya tidak menunjukkan ketidaknormalan sirkulasi atau infark serebral baru. Tujuh (7) stroke iskemik terjadi pada kelompok kontrol dan 6 terjadi pada kelompok tes. Dari jumlah tersebut, masing-masing 3 pada kelompok kontrol dan tes telah diselesaikan dalam 3 hari namun hasil tomografi dengan komputer dan penggambaran resonansi magnetiknya positif. Empat (4) pasien kontrol dan 2 pasien tes mengalami defisit neurologis, dan 1 pasien tes meninggal karena stroke pada hari kedua setelah operasi. Peristiwa-peristiwa tromboembolisme neurologis pada 2 kelompok tersebut sama sesuai yang ditunjukkan pada Tabel 11.

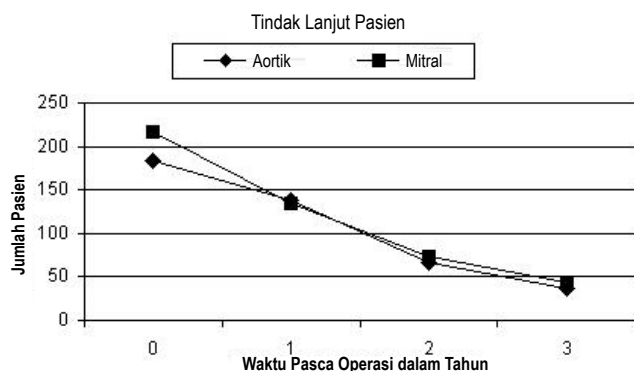
Trombosis katup berbeda secara kualitatif dari tromboembolisme dalam 4 peristiwa trombosis katup yang terjadi pada pasien yang sudah berhenti mengonsumsi warfarin karena anjuran medis. Kasus-kasus ini diakibatkan oleh eksplantasi katup (1 kontrol dan 1 tes), 1 trombektomi, 1 resolusi spontan dengan pemasangan ulang warfarin. 4 pasien tersebut semuanya selamat.

Dari peristiwa-peristiwa titik akhir utama pada kelompok kontrol dan kelompok tes yang digabungkan, 46 adalah peristiwa perdarahan, 44 peristiwa perdarahan kecil, 13 stroke iskemik, dan 18 TIA. Peristiwa-peristiwa perdarahan besar kemudian diklasifikasikan menjadi 5 peristiwa perdarahan serebral, 27 peristiwa perdarahan lambung, 3 hematoma, 2 perdarahan hidung, dan 9 peristiwa perdarahan lainnya. Peristiwa-peristiwa perdarahan serebral mengakibatkan 3 kematian dan 2 defisit permanen. Stroke iskemik mengakibatkan 1 kematian dan 6 defisit permanen; 6 pasien sembuh sepenuhnya dalam <3 hari. Tabel 11 mengurutkan peristiwa perdarahan dan serebral menjadi peristiwa dalam kelompok kontrol dan peristiwa pada kelompok tes.

Untuk menguji hipotesis studi, analisa non-inferioritas dilakukan dan ditunjukkan dalam Tabel 12. Analisa ini menetapkan bahwa kelompok tes bersifat non-inferior terhadap kelompok kontrol dengan diterapkan margin non-inferioritas 1,5%. Perbandingan pada Kriteria Kinerja Objektif (OPC) juga diperlukan oleh protokol dan ditunjukkan dalam Tabel 13. Studi tersebut dianggap berhasil jika tingkat peristiwa OPC harus kurang dari dua kali OPC terkait, yang dapat dilihat di tabel.

Grafik 1: Tindak Lanjut Pasien Seiring Waktu

Pasien dengan implan Aortik N = 184,
Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien
Pasien dengan implan Mitral N = 229,
Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien



Pasien yang ditindaklanjuti, Nf	Dipulangkan	1 Tahun Pasca Operasi	2 Tahun Pasca Operasi	3 Tahun Pasca Operasi
	Aortik	184	138	66
Mitral	216	134	74	44

Tabel 3: Tingkat Kejadian yang Tidak Diharapkan yang Diamati pada Penggantian Aortik¹

Semua pasien dengan implan, N = 184, Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien

Komplikasi	Peristiwa Awal		Peristiwa Akhir ²		Kebebasan dari Peristiwa ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	1 Tahun Pasca Operasi (n=138)	3 Tahun Pasca Operasi (n=37)
Kematian (semua)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1.1]	96,0% [1.5]
Kematian (berkaitan dengan katup)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0.5]	98,8% [0.9]
Endokarditis	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0.6]	98,9% [0.8]
Eksplan	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0.9]	97,8% [1.1]
Hemolisis⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorhage ⁶ (semua)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0.5]	97,3% [1.4]
Hemorhage (besar)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0.9]
Kebocoran Perivalvular (semua)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1.3]	96,7% [1.3]
Kebocoran Perivalvular (besar)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Disfungsi Katup Non-struktural	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Operasi ulang (berkaitan dengan katup)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1.1]	97,2% [1.2]
Disfungsi Katup Struktural	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolisme	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1.1]	93,9% [2.5]
Trombosis	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Catatan:

- Data tidak mencakup hasil dari penggantian katup ganda.
- Peristiwa akhir yang dihitung sebagai tingkat linear berdasarkan total tahun-pasien.
- Kebebasan dari peristiwa dihitung berdasarkan metode Kaplan-Meier. SE = Standard Error.
- n = jumlah pasien di setiap kategori; N = jumlah total pasien studi.
- Penelitian darah yang dilakukan di sebuah laboratorium inti menemukan bahwa katup menghasilkan sebuah hemolisis terkompensasi tingkat rendah yang ditandai dengan peningkatan pada SLDH dengan rata-rata dalam kisaran normal, penurunan haptoglobin hingga di bawah normal pada 69% pasien Penggantian Katup Aortik (AVR) dan 65% pasien Penggantian Katup Mitral (MVR) pada 1-tahun, dan semua analit dalam kisaran normal.
- Agen antikoagulan yang digunakan dilaporkan. Rasio Normalisasi Internasional target adalah 2,5 hingga 3,5 dalam AVR dan 3,0 hingga 4,5 dalam MVR.

Tabel 4: Tingkat Kejadian yang Tidak Diharapkan yang Diamati pada Penggantian Mitral¹

Semua pasien dengan implan, N = 229, Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien

Komplikasi	Peristiwa Awal		Peristiwa Akhir ²		Kebebasan dari Peristiwa ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	1 Tahun Pasca Operasi (n=134)	3 Tahun Pasca Operasi (n=44)
Kematian (semua)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1.4]	89,2% [2.7]
Kematian (berkaitan dengan katup)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0.5]	97,2% [1.7]
Endokarditis	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0.7]	99,0% [0.7]
Eksplan	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1.0]	98,0% [1.0]
Hemolisis⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorhage ⁶ (semua)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1.3]	94,4% [2.0]
Hemorhage (besar)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1.2]	97,0% [1.2]
Kebocoran Perivalvular (semua)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1.0]	97,1% [1.2]
Kebocoran Perivalvular (besar)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0.6]	99,4% [0.6]
Disfungsi Katup Non-struktural	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0.9]
Operasi ulang (berkaitan dengan katup)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1.2]	97,0% [1.2]
Disfungsi Katup Struktural	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolisme	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1.2]	96,3% [1.4]
Trombosis	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Catatan:

1. Data tidak mencakup hasil dari penggantian katup ganda.
2. Peristiwa akhir yang dihitung sebagai tingkat linear berdasarkan total tahun-pasien.
3. Kebebasan dari peristiwa dihitung berdasarkan metode Kaplan-Meier. SE = Standard Error.
4. n = jumlah pasien di setiap kategori; N = jumlah total pasien studi.
5. Penelitian darah yang dilakukan di sebuah laboratorium inti menemukan bahwa katup menghasilkan sebuah hemolisis terkompensasi tingkat rendah yang ditandai dengan peningkatan pada SLDH dengan rata-rata dalam kisaran normal, penurunan haptoglobin hingga di bawah normal pada 69% pasien AVR dan 65% pasien MVR 1-tahun, dan semua analit dalam kisaran normal.
6. Agen antikoagulan yang digunakan dilaporkan. Rasio Normalisasi Internasional target adalah 2,5 hingga 3,5 dalam AVR dan 3,0 hingga 4,5 dalam MVR.

Tabel 5: Demografi Pasien Pra-Operasi**Demografi Pasien Pra-Operasi Aortik**Pasien dengan implan, N = 184,
Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien

Karakteristik Pasien	N	% (n/N) ¹
Usia ketika dilakukan implan dalam tahun	60.2 ± 8.4	
Jenis Kelamin:		
• Laki-Laki	121	65,8%
• Perempuan	63	34,2%
Klasifikasi NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Tidak Diketahui	0	0,0%
Lesi Katup:		
• Stenosis	86	46,7%
• Insufisiensi	39	21,2%
• Dicampur	59	32,1%
• Lainnya	0	0%

Catatan: 1. n = jumlah pasien di setiap kategori; N = jumlah total pasien studi.

Demografi Pasien Pra-Operasi MitralPasien dengan implan, N = 229,
Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien

Karakteristik Pasien	N	% (n/N) ¹
Usia ketika dilakukan implan dalam tahun	59.2 ± 10.6	
Jenis Kelamin:		
• Laki-Laki	86	37,6%
• Perempuan	143	62,4%
Klasifikasi NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Tidak Diketahui	4	1,7%
Lesi Katup:		
• Stenosis	29	12,7%
• Insufisiensi	111	48,5%
• Dicampur	87	38,0%
• Lainnya	2	0,9%

Catatan: 1. n = jumlah pasien di setiap kategori; N = jumlah total pasien studi.

Tabel 6: Demografi Pasien Operasi¹**Demografi Pasien Operasi Aortik**

Pasien dengan implan, N = 184,
Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien

Variabel	Kategori ¹	n	% (n/N) ²
Etiologi ³	Kalsifik	92	50,0%
	Degeneratif	51	27,7%
	Rematik	24	13,0%
	Kongenital	18	9,8%
	Endokarditis	8	4,4%
	Disfungsi Katup Prostetik	0	0,0%
	Lainnya	6	3,3%
	Prosedur Penyerta ³	Tidak Ada	141
Sambungan Bypass Arteri Koroner		21	11,4%
Miotomi		10	5,4%
Perbaikan Mitral		5	2,7%
Perbaikan atau Penggantian Aortik		4	2,2%
Perbaikan Trikuspid		1	0,5%
Jembatan Otot		1	0,5%
Penggantian Trikuspid		0	0,0%
Ekspalantasi Ring Anuloplasti		0	0,0%
Prosedur Labirin		0	0,0%
Penutupan Embelan Atrial		0	0,0%
Perbaikan Aneurisma Ventrikel		0	0,0%
Lainnya		0	0,0%
Kondisi yang Sudah Ada ³		Hipertensi Sistemik	90
	Hiperlipidemia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%
	Penyakit Arteri Koroner	42	22,8%
	Diabetes Melitus	33	17,9%
	Aritmia Atrial	25	13,6%
	Disfungsi Ventrikel Kiri	23	12,5%
	Gagal Jantung Kongestif	22	12,0%
	Infark Miokard	12	6,5%
	Kecelakaan Serebrovaskular	10	5,4%
	Penyakit Arteri Karotid	7	3,8%
	Endokarditis	4	2,2%
	Kardiomiopati	3	1,6%
	Implan Alat Pacu Jantung	2	1,1%
	Sambungan Bypass Arteri Koroner	1	0,5%
	Penggantian Katup Aortik Sebelumnya	1	0,5%
	Penggantian Katup Mitral Sebelumnya	0	0,0%
	Lainnya	27	14,8%
	Ukuran Katup	19 mm	17
21 mm		35	19,0%
23 mm		70	38,0%
25 mm		38	20,6%
27/29 mm		24	13,0%

Catatan:

1. Diurutkan berdasarkan frekuensi kejadian, kecuali ukuran katup.
2. n = jumlah pasien di setiap kategori; N = jumlah total pasien studi.
3. Mungkin lebih dari satu pasien.

Demografi Pasien Mitral Operasi

Pasien dengan implan, N = 229,
Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien

Variabel	Kategori ¹	N	% (n/N) ²
Etiologi ³	Rematik	86	37,6%
	Degeneratif	62	27,1%
	Kalsifik	36	15,7%
	Endokarditis	16	7,0%
	Disfungsi Katup Prostetik	6	2,6%
	Kongenital	4	1,8%
	Lainnya	38	16,6%
	Prosedur Penyerta ³	Tidak Ada	130
Sambungan Bypass Arteri Koroner		44	19,2%
Perbaikan Trikuspid		22	9,6%
Penutupan Embelan Atrial		12	5,2%
Perbaikan Mitral		12	5,2%
Prosedur Labirin		12	5,2%
Penutupan Defek Septum		8	3,5%
Perbaikan Aneurisma Ventrikel		3	1,3%
Muskularisasi		2	0,9%
Penggantian Trikuspid		1	0,4%
Ekspalantasi Ring Anuloplasti		1	0,4%
Kondisi yang Sudah Ada ³	Aritmia Atrial	137	59,3%
	Hipertensi Paru-Paru	108	46,8%
	Hipertensi Sistemik	88	38,1%
	Hiperlipidemia	88	38,1%
	Gagal Jantung Kongestif	80	34,6%
	Lainnya	77	33,3%
	Penyakit Arteri Koroner	67	29,0%
	Perokok	64	27,7%
	Disfungsi Ventrikel Kiri	47	20,4%
	Kecelakaan Serebrovaskular	43	18,6%
	Diabetes Melitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Infark Miokard	30	13,0%
	Hipertiroidisme	27	11,7%
	Penyakit Paru-Paru Obstruktif Kronis	25	10,8%
	Endokarditis	18	7,8%
	Tukak lambung	18	7,8%
	Gagal Ginjal Kronis	13	5,6%
	Penyakit Arteri Karotid	12	5,2%
Sambungan Bypass Arteri Koroner	10	4,4%	
Kanker	10	4,4%	
Penggantian Katup Mitral Sebelumnya	9	3,9%	
Kardiomiopati	8	3,5%	
Implan Alat Pacu Jantung	6	2,6%	
Ukuran Katup	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Tabel 7: Jumlah yang Diimplan dan Tahun Berdasarkan Ukuran Katup**Jumlah Pasien Aortik yang Diimplan dan Jumlah Tahun-pasien Berdasarkan Ukuran Katup**

Pasien dengan implan, N = 184,
Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien

	Jumlah Berdasarkan Ukuran Katup					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Jumlah Pasien yang Diimplan	17	35	70	38	24	184
Jumlah Tahun-pasien	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Jumlah Pasien Mitral yang Diimplan dan Jumlah Tahun-pasien Berdasarkan Ukuran Katup

Pasien dengan implan, N = 229,
Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien

	Jumlah Berdasarkan Ukuran Katup				Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Jumlah Pasien yang Diimplan	33	131	65		229
Jumlah Tahun-pasien	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabel 8: Hasil Efektivitas Katup**Hasil Efektivitas Aortik, Klasifikasi Jantung New York Fungsional (NYHA)¹**

Pasien dengan implan, N = 184,
Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien

Kelas NYHA	Asesmen Pra-Operasi (Nd = 184)		Asesmen Pasca Operasi					
			1 Tahun (10-14 Bulan) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 Tahun (22-26 Bulan) (Nf = 66, Nd = 66)		3 Tahun (34-38 Bulan) (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
Belum Ditentukan ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Hilang ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Catatan:

- Data tidak mencakup hasil dari penggantian katup ganda.
- Nf = jumlah pasien yang ditindaklanjuti (dibuat ulang dari Grafik 1); Nd = jumlah pasien untuk dikumpulkan data NYHA-nya (tidak termasuk yang hilang).
- n = jumlah pasien di setiap kategori.
- Data rata-rata yang belum ditentukan dikumpulkan namun Kelas tidak dapat ditentukan selama pengujian
- Hilang merujuk ke selisih antara jumlah pasien yang ditindaklanjuti, Nf, dan jumlah pasien yang dikumpulkan data NYHA-nya, Nd.

Hasil Efektivitas Mitral, Klasifikasi Jantung New York Fungsional (NYHA)¹

Pasien dengan implan, N = 229,
Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien

Kelas NYHA	Asesmen Pra-Operasi (Nd = 229)		Asesmen Pasca Operasi					
			1 Tahun (10-14 Bulan) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 Tahun (22-26 Bulan) (Nf = 74, Nd = 69)		3 Tahun (34-38 Bulan) (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
Belum Ditentukan ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Hilang ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Catatan:

- Data tidak mencakup hasil dari penggantian katup ganda.
- Nf = jumlah pasien yang ditindaklanjuti (dibuat ulang dari Grafik 1); Nd = jumlah pasien untuk dikumpulkan data NYHA-nya (tidak termasuk yang hilang).
- n = jumlah pasien di setiap kategori.
- Data rata-rata yang belum ditentukan dikumpulkan namun Kelas tidak dapat ditentukan selama pengujian
- Hilang merujuk ke selisih antara jumlah pasien yang ditindaklanjuti, Nf, dan jumlah pasien yang dikumpulkan data NYHA-nya, Nd.

Tabel 9: Hasil Efektivitas, Hasil Hemodinamik**Hasil Efektivitas, Hasil Hemodinamik Aortik¹**

Pasien dengan implan, N = 184,
Tindak lanjut kumulatif = 411,8 tahun-pasien

Parameter Hemodinamik	Hasil Berdasarkan Ukuran Katup									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Pasca Operasi Awal (< 30 hari), N_d² = 184										
Gradien Rata-Rata ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Rata-rata ± 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	
•Rata-rata ± 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	
Regurgitasi 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%
•Tidak Tersedia	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 Tahun Pasca Operasi, N_d = 138										
Gradien Rata-Rata	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Rata-rata ± 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	
•Rata-rata ± 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	
Regurgitasi	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%
•Tidak Tersedia	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 Tahun Pasca Operasi, N_d = 103 (total tindak lanjut 2 th (66) dan 3 th (37))										
Gradien Rata-Rata	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Rata-rata ± 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	
•Rata-rata ± 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	
Regurgitasi	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%
•Tidak Tersedia	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Catatan:

1. Evaluasi hemodinamik dilakukan dengan menggunakan Ekokardiografi Trans Torakal (TTE) dan dalam beberapa kasus, Ekokardiografi Transesofageal (TEE). Data mencakup hasil dari penggantian katup ganda.
2. N_d = jumlah pasien yang ditindaklanjuti (dibuat ulang dari Grafik 1).
3. Gradien rata-rata menunjukkan penurunan tekanan yang diukur di sepanjang katup dalam mmHg.
4. N_d = jumlah pasien yang data hemodinamiknya dikumpulkan.
5. EOA = area orifis efektif yang diukur dalam cm².
6. Regurgitasi menunjukkan aliran balik valvular darah karena kebocoran normal dan kebocoran paravalvular; 0 = tidak ada, 1+ = ringan, 2+ = sedang, 3+ = sedang/ parah, 4+ = parah.
7. n = jumlah pasien di setiap kategori.

Katup Jantung Prostetik On-X® | Instruksi Penggunaan

Hasil Efektivitas, Hasil Hemodinamik Mitral¹

Pasien dengan implan, N = 229,
Tindak lanjut kumulatif = 417,9 tahun-pasien

Parameter Hemodinamik	Hasil Berdasarkan Ukuran Katup					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Pasca Operasi Awal (< 30 hari), N_d² = 216						
Gradien Rata-Rata ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Rata-rata ± 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	
•Rata-rata ± 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	
Regurgitasi 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%
•Tidak Tersedia	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 Tahun Pasca Operasi, N_d = 134						
Gradien Rata-Rata	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Rata-rata ± 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	
•Rata-rata ± 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	
Regurgitasi	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%
•Tidak Tersedia	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabel 10: Karakteristik Pra-Operasi kelompok tes dan kontrol untuk kelompok AVR berisiko tinggi

Kelas/tes	Tes (n=185)	Kontrol (n=190)	P nilai
Penemuan patologi katup (etiologi)			
Rematik	3 (2)	3 (2)	.71
Kalsifik	121 (65)	130 (68)	.61
Kongenital	69 (37)	72 (38)	.93
Endokarditis	8 (4)	5 (3)	.81
Degeneratif/Miksomatus	31 (17)	32 (17)	.89
Katup prostetik disfungsi	8 (4)	9 (5)	.79
Lesi Katup			.24
Stenosis	95 (51)	97 (51)	
Regurgitasi	46 (25)	34 (18)	
Dicampur	39 (21)	54 (28)	
Kelas NYHA			.45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Tidak Diketahui	16 (9)	14 (7)	
Faktor risiko klinis			
Fibrilasi atrial	3 (2)	11 (6)	.06
Fraksi penolakan < 30%	9 (5)	7 (4)	.75
Terapi estrogen	4 (2)	2 (1)	.66
Diameter atrial kiri > 50 mm	15 (8)	22 (12)	.34
Peristiwa neurologis	6 (3)	9 (5)	.63
Spontan			
kontras ekokardiografi	0(0)	2 (1)	.46
Aneurisma ventrikel	1 (0,5)	1 (0,5)	.46
Tes laboratorium tidak normal			
Aktivitas AT-III	28 (15)	24 (13)	.58
Aktivitas Faktor VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	.46
Mutasi Faktor V Leiden	5 (3)	3 (2)	.71
Aktivitas protein C	9 (5)	9 (5)	.88
Mutasi Protrombin	4 (2)	3 (2)	.96
Aktivitas protein S	3 (2)	3 (2)	.68
Hambatan P2Y12	42 (23)	52 (27)	.35
Tromboksan Urin	84 (45)	69 (36)	.09

Data ditampilkan sebagai n (%). Tingkat insidensi berdasarkan etiologi penyakit dan perbandingan kelompok tes dan kontrol dengan menggunakan tes chi-square pada signifikansi (termasuk koreksi Yates untuk keberlanjutan untuk ukuran-ukuran sampel kecil). AVR, Penggantian katup Aortik; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombin III. Semua nilai-p adalah tes proporsi kecuali lesi katup dan distribusi kelas NYHA yaitu tes distribusi chi-square.

Tabel 11: Tingkat Kejadian yang Tidak Diinginkan Akhir Linear Pasca Pengacakan untuk Kelompok AVR Berisiko Tinggi

Peristiwa	Kontrol (pt-yr=878.6) (INR 2.0 – 3.0)		Tes (pt-yr=766.2) (INR 1.5 – 2.0)	
	N	Tingkat (%/pt-yr)	N	Tingkat (%/pt-yr)
Perdarahan Besar	34	3,87	12	1,57
Perdarahan Selebral	4	0,46	1	0,13
Perdarahan Kecil	35	3,98	9	1,17
Perdarahan Total	69	7,85	21	2,74
Stroke Iskemik	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Peristiwa Neurologis TE	14	1,59	17	2,22
Perifer TE	1	0,11	4	0,52
Total TE	15	1,70	21	2,74
Trombosis Katup	2	0,23	2	0,26
Perdarahan Besar, TE, dan Trombosis Katup	51	5,80	35	4,57
Titik Akhir Utama Gabungan	86	9,79	44	5,74
Kematian Mendadak	3	0,34	3	0,39
Kematian yang Berkaitan dengan Katup	3	0,34	2	0,26
Total Kematian	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolisme; Titik Akhir Utama Gabungan = Gabungan Perdarahan Total, Peristiwa Neurologis TE, Perifer TE, dan Trombosis Katup

Tabel 12: Analisa Non-Inferioritas

Komplikasi dari Kategori	Kontrol Perhitungan Peristiwa	Tingkat (%/pt-yr)	Perawatan Perhitungan Peristiwa	Tingkat (%/pt-yr)	Selisih (Perawatan-Kontrol)	Selisih CI 95% [1]	Indikator Non-Inferioritas (1.5% MI) [2]
Total Tahun-Pasien	878,6		766,2				
Titik Akhir Utama Gabungan	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6.77- -1.32	Non-Inferior
Perdarahan Besar, TE, Trombosis Katup	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3.45 -0.98	Non-Inferior

Nilai Titik Akhir Utama Gabungan = Gabungan Perdarahan Total, Peristiwa Neurologis TE, Perifer TE, dan Trombosis Katup; TE = Tromboembolisme; CI = Interval Kepercayaan; MI = Margin Inferioritas [1] CI dihitung dengan menggunakan tes, distribusi Poisson. [2] Non-Inferioritas dihitung di bawah hipotesis nol dari Tingkat Perawatan - Kontrol $\leq 1,5\%$. Konsisten dengan Pedoman FDA Maret 2010, non-inferioritas disimpulkan jika ikatan atas dari interval kepercayaan dua sisi di bawah 1,5%

Tabel 13: Analisa Kriteria Kinerja Objektif untuk Kelompok Perawatan














Komplikasi dari Kategori	Perhitungan Peristiwa	Tingkat (%/pt-yr)	Batas Atas Satu Sisi 95% CI	Tingkat FDA OPC (2* Tingkat OPC)	Nilai-P [1]
Total Tahun-Pasien	766,2				
Tromboembolisme	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombosis Katup	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Perdarahan Besar atau Kecil	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Perdarahan Besar	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Interval Kepercayaan

[1] Nilai CI dihitung dengan menggunakan distribusi Poisson regresi Poisson dengan waktu tindak lanjut total log offset.

Nilai-P menunjukkan tes pada hipotesis nol dari Tingkat Perawatan > 2X Tingkat FDA OPC dengan nilai 1993.

Tabel 14: Definisi

	PERWAKILAN SAH DI KOMUNITAS EROPA		JANGAN DIGUNAKAN JIKA KEMASAN RUSAK
	PRODUSEN		JANGAN DIGUNAKAN ULANG
	INSTRUKSI KONSULTASI PENGGUNAAN		GUNAKAN DENGAN
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	INSTRUKSI KONSULTASI PENGGUNAAN		NOMOR SERI
	NOMOR KATALOG		TANGGAL PRODUKSI
	DISTERILKAN DENGAN UAP		JANGAN STERILISASI ULANG
	MR CONDITIONAL		

PROTESI VALVOLARE CARDIACA ON-X®

ISTRUZIONI PER L'USO

Valvola mitrale On-X® con anello di sutura standard

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

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

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

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

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

SOMMARIO

PROTESI VALVOLARE CARDIACA ON-X®	339
ISTRUZIONI PER L'USO	341
1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO	341
2. INDICAZIONI PER L'USO	341
3. CONTROINDICAZIONI.....	341
4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI	342
4.1 AVVERTENZE	342
4.2 PRECAUZIONI.....	342
5. POTENZIALI EVENTI AVVERSI	342
6. INDIVIDUALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO.....	342
6.1 POPOLAZIONE SPECIFICA DI PAZIENTI	342
7. CONSULENZA AI PAZIENTI	343
8. COME SI PRESENTA	343
8.1 MODELLI E MISURE DISPONIBILI	343
8.2 CONFEZIONE.....	343
8.3 CONSERVAZIONE	344
8.4 ACCESSORI	344
8.5 PULIZIA E STERILIZZAZIONE DEGLI ACCESSORI.....	345
9. ISTRUZIONI PER L'USO	345
9.1 ADDESTRAMENTO DEL MEDICO	345
9.2 STERILIZZAZIONE E RISTERILIZZAZIONE	345
9.3 ISTRUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE E LA PREPARAZIONE ...	345
9.4 IMPIANTO DEL DISPOSITIVO	347
9.5 TECNICHE DI SUTURA	348
9.6 VALUTAZIONE DEL MOVIMENTO DEI LEMBI E ROTAZIONE DELLA VALVOLA.....	348
9.7 ORIENTAMENTO DELLA VALVOLA	349
10. INFORMAZIONI POST-OPERATORIE.....	349
10.1 COMPATIBILITÀ CON L'IMAGING A RISONANZA MAGNETICA (RM)	349
10.2 RESI.....	350
11. INFORMAZIONI SUL PAZIENTE	350
11.1 REGISTRAZIONE DEL PAZIENTE.....	350
11.2 SCHEDA DI IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE.....	350
11.3 OPUSCOLO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE	350
12. ESCLUSIONE DI GARANZIE.....	350
APPENDICE A	351
1. EVENTI AVVERSI.....	351
1.1 EVENTI AVVERSI OSSERVATI	351
2. STUDI CLINICI	351
2.1 TRIAL PRE-COMMERCIALIZZAZIONE.....	351
2.2 TRIAL POST-COMMERCIALIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE DI TARGET INFERIORE	351

ELENCO DELLE IMMAGINI

Figura 1: Profili aortico e mitralico.....	341
Figura 2: Sostegni valvolari aortici e mitrali.....	343
Figura 3a: Calibratore e calibratore replicatore.....	344
Figura 3b: Calibratore	344
Figura 5: Rotatore.....	345
Figura 4: Manico di supporto	345
Figura 6: Sonda dei lembi	345
Figura 7a. Svitare e rimuovere il coperchio esterno	346
Figura 8a. Staccare il coperchio esterno	346
Figura 7b. Tirare la linguetta e rimuovere... ..	346
Figura 8b. Tirare la linguetta e rimuovere... ..	346
Figura 7c. ...oppure trasferire il contenuto su un campo sterile.....	346
Figura 8c. ...oppure trasferire il contenuto su un campo sterile.....	346
Figura 9. Apertura del contenitore interno	347
Figura 10. Inserimento del manico di supporto	347
Figura 11. I calibratori replicatori aortici verificano la valvola aortica	347
Figura 12. Posizionamento sopra-anulare della valvola	348
Figura 13. Sezioni trasversali degli anelli di sutura.....	348
Figura 14. Rimozione del sostegno della valvola	348
Figura 15. Inserire il rotatore della valvola	349
Figura 16. Asse di rotazione della valvola mitralica in posizione anti-anatomica.....	349
Figura 17. Distribuzioni INR	353

ELENCO DEI GRAFICI

Grafico 1: Follow-up del paziente nel tempo.....	355
--	-----

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1: Specifiche delle valvole On-X (millimetri)	343
Tabella 2: Scelta di calibratori.....	344
Tabella 3: Percentuali di eventi avversi osservati nei casi di sostituzione aortica.....	355
Tabella 4: Percentuali di eventi avversi osservati nei casi di sostituzione mitralica	356
Tabella 5: Dati demografici pre-operatori dei pazienti.....	356
Tabella 6: Dati demografici operatori dei pazienti	357
Tabella 7: Numero di impianti e anni per dimensione valvolare	358
Tabella 8: Esiti di efficacia valvolare	358
Tabella 9: Esiti di efficacia, risultati emodinamici	359
Tabella 10: Caratteristiche preoperatorie dei gruppi di prova e di controllo per il gruppo AVR ad alto rischio	360
Tabella 11: Tassi linearizzati di eventi avversi tardivi post-randomizzazione per il gruppo AVR ad alto rischio	360
Tabella 12: Analisi di non inferiorità	361
Tabella 13: Analisi dei criteri oggettivi di performance per il gruppo di trattamento.....	361
Tabella 14: Definizioni	362

ISTRUZIONI PER L'USO

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

1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

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

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

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

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

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

2. INDICAZIONI PER L'USO

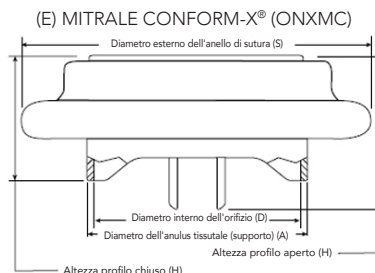
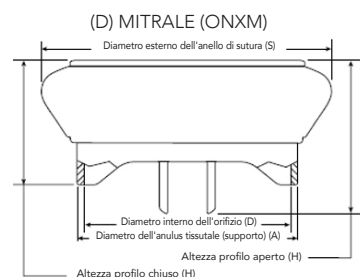
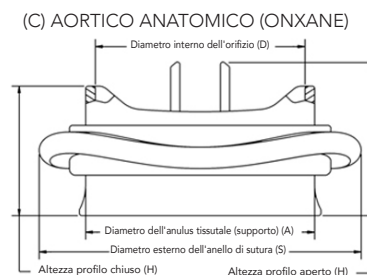
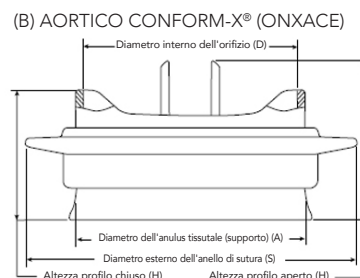
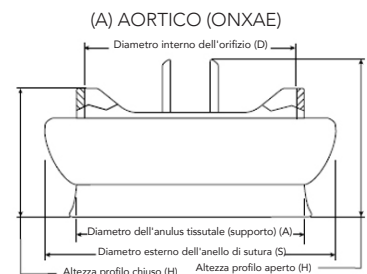
La Protesi valvolare cardiaca On-X è indicata per la sostituzione di valvole cardiache native patologiche o di protesi valvolari cardiache danneggiate o difettose in posizione aortica e mitralica.

3. CONTROINDICAZIONI

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

Figura 1: Profili aortico e mitralico

(Vedere la Tabella 1 per le dimensioni corrispondenti)



4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

4.1 Avvertenze

PRODOTTO MONOUSO.

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

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

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

NON risterilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X.

4.2 Precauzioni

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

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

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

5. POTENZIALI EVENTI AVVERSI

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

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

- tromboembolismo;
- trombosi protesica.

Queste complicazioni potrebbero portare ai seguenti eventi:

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

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

Dichiarazione di rischio del riutilizzo

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

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

6. INDIVIDUALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

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

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

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

6.1 Popolazione specifica di pazienti

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

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

7. CONSULENZA AI PAZIENTI

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

8. COME SI PRESENTA

8.1 Modelli e misure disponibili

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

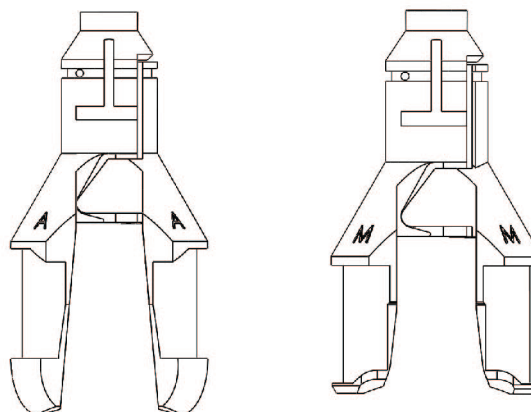
Le valvole aortiche di misura da 19 a 25 mm sono studiate per anelli di sutura in posizione intra e sopra-anulare, mentre la valvola da 27/29 mm è prevista per anelli di sutura in posizione intra-anulare. Tutte le valvole mitrali di qualsiasi misura sono previste per anelli di sutura collocati in posizione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

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

Figura 2: Sostegni valvolari aortici e mitrali

Sostegno aortico esteso

Sostegno mitrale



8.2 Confezione

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

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

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

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

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

* Non disponibile in tutti i mercati

** Non disponibile negli USA

Per individuare le dimensioni misurate, fare riferimento alla Figura 1. I valori dati sono nominali entro la fascia di tolleranza.

8.3 Conservazione

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

8.4 Accessori

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

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

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

Calibratore

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

Calibratori replicatori

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

Figura 3a: Calibratore e calibratore replicatore

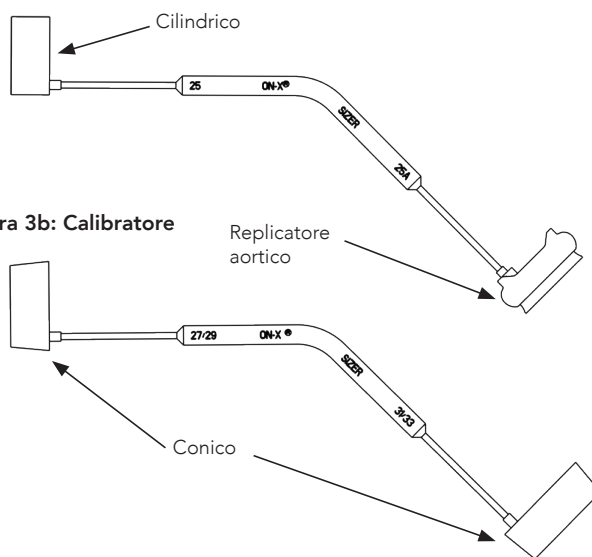


Figura 3b: Calibratore

Tabella 2: Scelta di calibratori

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

*Non disponibile in tutti i mercati.

Manico di supporto

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

Rotatore

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

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

Sonda dei lembi

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

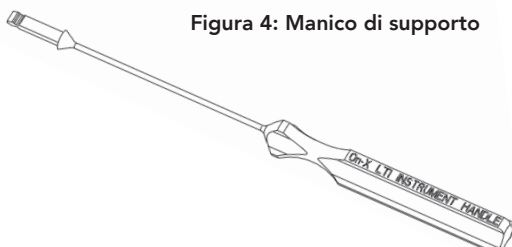


Figura 4: Manico di supporto

Figura 5: Rotatore

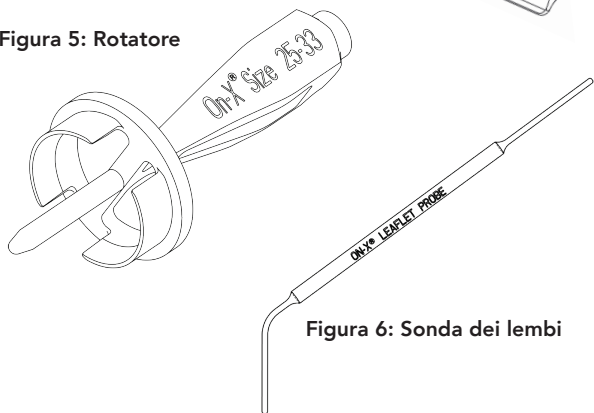


Figura 6: Sonda dei lembi

8.5 Pulizia e sterilizzazione degli accessori

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

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

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

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

9. ISTRUZIONI PER L'USO

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

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

9.1 Addestramento del medico

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

9.2 Sterilizzazione e risterilizzazione

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

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

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

9.3 Istruzioni per la manipolazione e la preparazione

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

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

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

Infermiere di sala

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

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

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

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

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

Coperchio di tipo "twist-off"

Figura 7a. Svitare e rimuovere il coperchio esterno



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

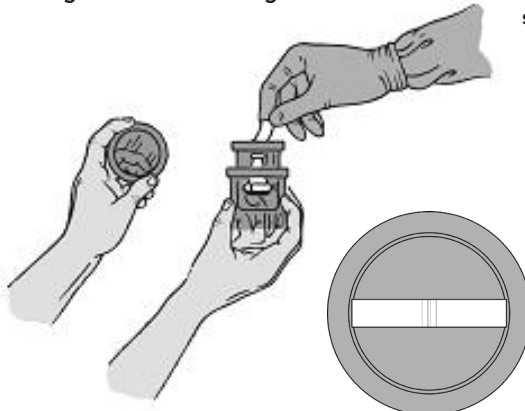


Figura 7c. ...oppure trasferire il contenuto su un campo sterile

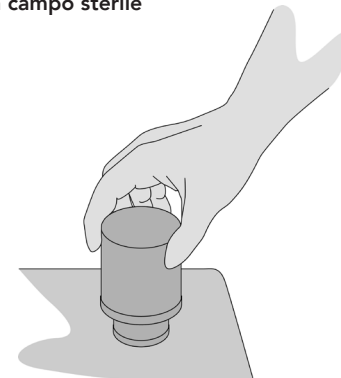
**Coperchio di tipo "peel-off"**

Figura 8a. Staccare il coperchio esterno



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

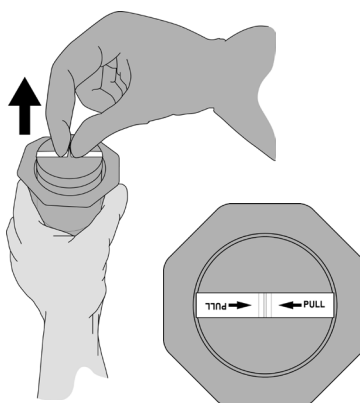
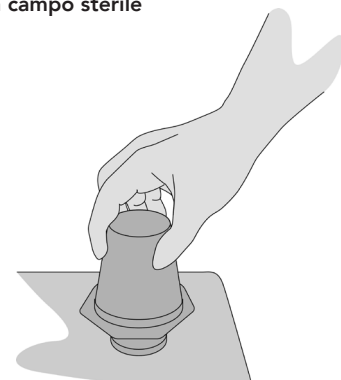


Figura 8c. ...oppure trasferire il contenuto su un campo sterile



4. Aprire il contenitore esterno.

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

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

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

Infermiere strumentista/Chirurgo:

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

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

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

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

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

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

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

Figura 9. Apertura del contenitore interno

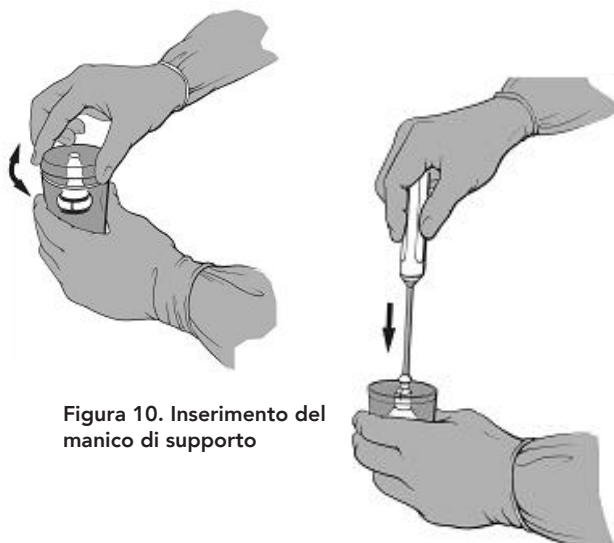


Figura 10. Inserimento del manico di supporto

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

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

9.4 Impianto del dispositivo

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

Calibratura

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

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

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

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

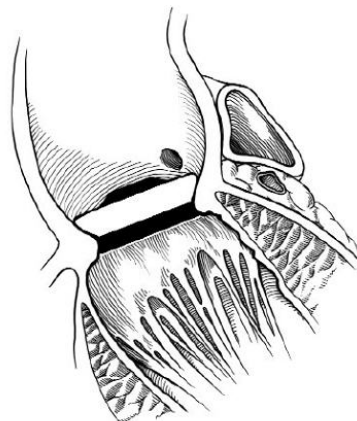
AVVERTENZA: NON calibrare l'anello di sutura della valvola aortica da 19 a 25 mm in modo che alloggi nell'anulus.

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

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

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

Figura 11. I calibratori replicatori aortici verificano la valvola aortica



9.5 Tecniche di sutura

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

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

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

Figura 12. Posizionamento sopra-anulare della valvola

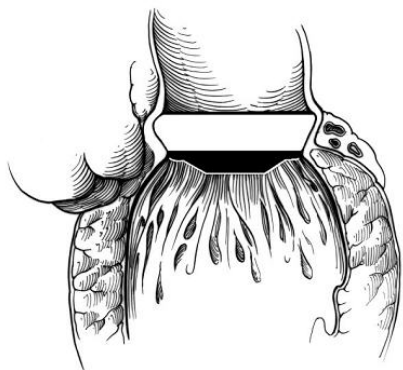
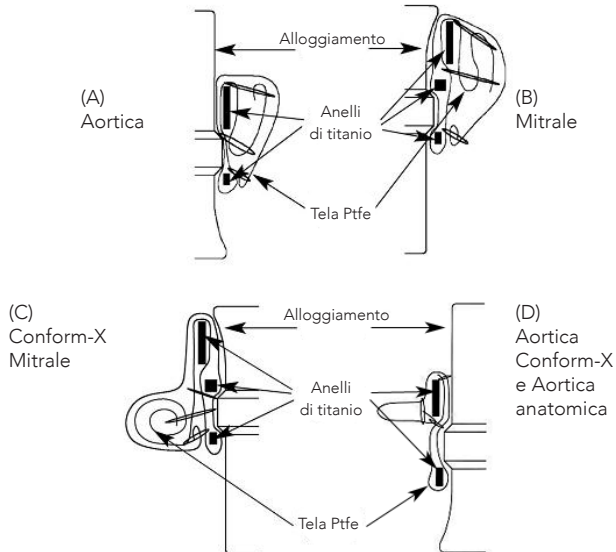


Figura 13. Sezioni trasversali degli anelli di sutura



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

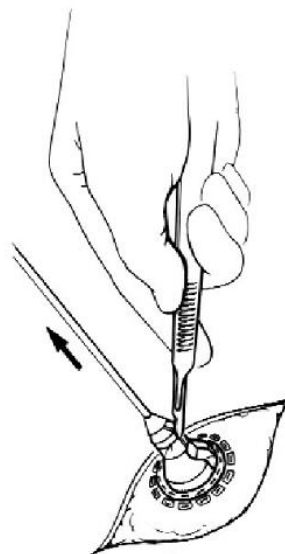
ATTENZIONE: nel caso dell'anello di sutura anatomico, le suture delle tre commessure della valvola devono corrispondere ai tre segni di orientamento sull'anello di sutura stesso.

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

AVVERTENZA: NON tentare di reinserire il portavalvola nella valvola dopo che è stato rimosso. Le valvole aortiche e mitrali utilizzano sostegni valvolari unidirezionali specifici per ogni tipo di valvola (Figura 2).

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

Figura 14. Rimozione del sostegno della valvola



9.6 Valutazione del movimento dei lembi e rotazione della valvola

Verifica del movimento dei lembi

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

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

Rotazione

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

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

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

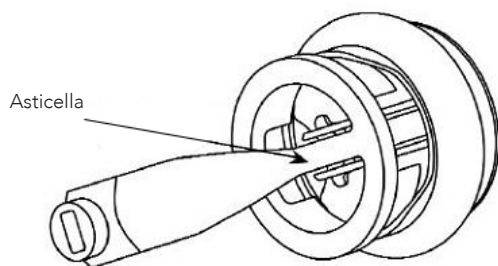
AVVERTENZA: per ruotare la valvola in sede utilizzare esclusivamente il rotatore On-X On-XLTI. Utilizzare esclusivamente il rotatore della misura corrispondente alla valvola. L'uso di un rotatore di misura sbagliata potrebbe arrecare danno alla valvola.

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

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

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

Figura 15. Inserire il rotatore della valvola



9.7 Orientamento della valvola

Aortica:

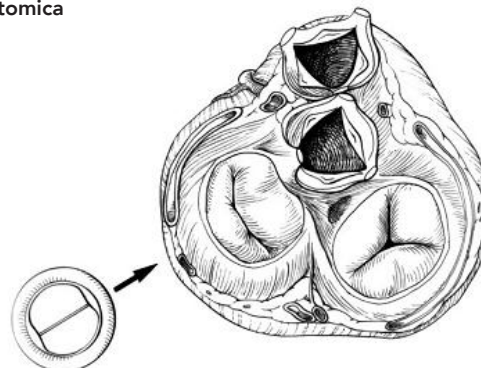
Sulla base degli studi clinici condotti, non esiste un orientamento preferenziale per le Protesi valvolari cardiache aortiche On-X con configurazioni dell'anello di sutura standard, Conform-X o anatomico.

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

Mitrale:

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

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



Mitrale standard e Conform-X

10. INFORMAZIONI POST-OPERATORIE

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

*Nota: i seguenti risultati della RM si riferiscono a tutte le dimensioni di protesi valvolari cardiache On-X e configurazioni del manicotto di sutura.



Compatibilità condizionata alla RM:

È stata determinata la compatibilità condizionata alla RM della Protesi valvolare cardiaca On-X, Protesi valvolare cardiaca Conform-X mitrale, misura 25-33*, conformemente alla terminologia specificata nell'American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

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

Campo magnetico statico:

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

Riscaldamento legato alla RM:

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

Variazione massima della temperatura +1,6 °C

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

Informazioni sugli artefatti:

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

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

10.2 Resi

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

Licenza concessa con i brevetti statunitensi n. 5,308,361; 5,137,532; 5,545,216; 5,772,694; 5,641,324; 5,908,452; 5,284,676; 5,305,554; 5,328,713; 5,332,337; 5,336,259; 5,514,410; 5,677,061; 6,096,075; n. di serie 09/010,449 concesso; n. di serie 09/224,816 concesso; altri permessi e brevetti in corso di registrazione.

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

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

11.2 Scheda di identificazione del paziente

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

11.3 Opuscolo informativo per il paziente

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

12. ESCLUSIONE DI GARANZIE

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

APPENDICE A

Informazioni cliniche richieste dall'FDA (USA)

1. EVENTI AVVERSI

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

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

1.1 Eventi avversi osservati

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

2. STUDI CLINICI

2.1 Trial pre-commercializzazione

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

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

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

2.2 Trial post-commercializzazione della terapia anticoagulante di target inferiore

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

Disegno dello studio e selezione dei pazienti

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

Criteria di inclusione dei pazienti

Sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione dei pazienti:

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

Criteria di esclusione dei pazienti

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

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

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

Randomizzazione dei gruppi di prova e di controllo

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

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

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

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

Endpoint primari

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

Endpoint secondari

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

Pianificazione del follow-up

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

Gestione dell'INR

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

Analisi statistica

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

RISULTATI

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

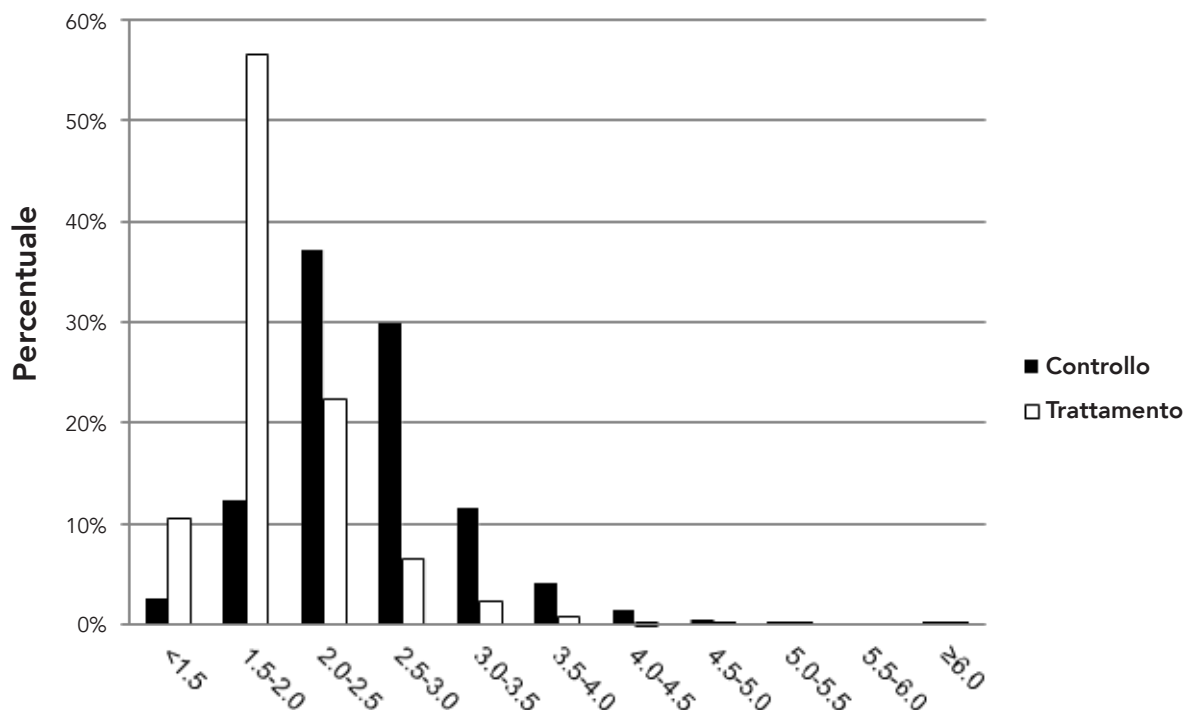
I confronti tra i due gruppi per quanto riguarda le caratteristiche patologiche della valvola nativa, la lesione valvolare, la classificazione funzionale preoperatoria della New York Heart Association, i fattori di rischio clinico e i risultati anomali dei test di laboratorio sono elencati nella Tabella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

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

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

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

Figura 17. Distribuzioni INR



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

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

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

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

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

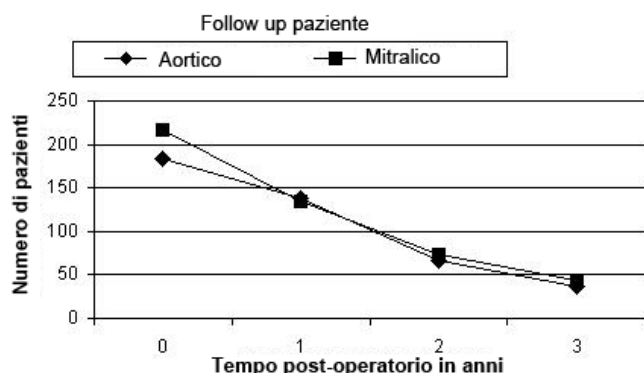
La trombosi valvolare è stata qualitativamente diversa dal tromboembolismo in quanto tutti e 4 gli eventi di trombosi valvolare si sono verificati in pazienti che avevano sospeso l'assunzione di warfarin contro il parere del medico. Questi casi sono stati gestiti mediante espanto della valvola (1 nel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

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

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

Grafico 1: Follow-up del paziente nel tempo

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



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

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

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

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

Note:

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

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

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

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

Note:

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 6: Dati demografici operatori dei pazienti¹

Dati demografici operatori dei pazienti aortici

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

Variabile	Categoria ¹	n	% (n/N) ²	
Eziologia ³	Calcifico	92	50,0%	
	Degenerativo	51	27,7%	
	Reumatico	24	13,0%	
	Congenito	18	9,8%	
	Endocardite	8	4,4%	
	Malf funzionamento valvolare della protesi	0	0,0%	
	Altro	6	3,3%	
	Procedure concomitanti ³	Nessuna	141	76,7%
Innesto di bypass aorto-coronarico		21	11,4%	
Miotomia		10	5,4%	
Riparazione mitralica		5	2,7%	
Riparazione o sostituzione aortica		4	2,2%	
Riparazione tricuspide		1	0,5%	
Ponte muscolare		1	0,5%	
Sostituzione tricuspide		0	0,0%	
Espianto di anello per annuloplastica		0	0,0%	
Procedura Maze		0	0,0%	
Chiusura dell'appendice atriale		0	0,0%	
Riparazione dell'aneurisma ventricolare		0	0,0%	
Altro		0	0,0%	
Condizioni pre-esistenti ³		Iperensione sistemica	90	48,9%
		Iperlipidemia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%	
	Coronaropatia	42	22,8%	
	Diabete mellito	33	17,9%	
	Aritmia atriale	25	13,6%	
	Disfunzione ventricolare sinistra	23	12,5%	
	Insufficienza cardiaca congestizia	22	12,0%	
	Infarto miocardico	12	6,5%	
	Incidente cerebrovascolare	10	5,4%	
	Carotidopatia	7	3,8%	
	Endocardite	4	2,2%	
	Cardiomiopatia	3	1,6%	
	Impianto di pacemaker	2	1,1%	
	Innesto di bypass aorto-coronarico	1	0,5%	
	Precedente sostituzione della valvola aortica	1	0,5%	
	Precedente sostituzione della valvola mitralica	0	0,0%	
	Altro	27	14,8%	
	Dimensione valvolare	19 mm	17	9,2%
21 mm		35	19,0%	
23 mm		70	38,0%	
25 mm		38	20,6%	
27/29 mm		24	13,0%	

Dati demografici operatori dei pazienti mitralici

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

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

Note:

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

Tabella 7: Numero di impianti e anni per dimensione valvolare

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

Tutti i pazienti impiantati, N = 184,

Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

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

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

Tutti i pazienti impiantati, N = 229,

Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

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

Tabella 8: Esiti di efficacia valvolare

Esiti di efficacia aortica, classificazione funzionale NYHA¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 184,

Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

Classe NYHA	Valutazione pre-operatoria (Nd = 184)		Valutazioni post-operatorie					
			1 anno (10-14 mesi) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 anni (22-26 mesi) (Nf = 66, Nd = 66)		3 anni (34-38 mesi) (Nf = 37, Nd = 36)	
			N ³	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	9	4,9	83	64,3	48	72,7	20	55,6
II	91	49,5	35	27,1	12	18,2	10	27,8
III	79	42,9	4	3,1	6	9,1	4	11,1
IV	5	2,7	0	0	0	0	0	0
Indeterminato ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Assente ⁵	0	N/D	9	N/D	0	N/D	1	N/D

Note:

- I dati non includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
- Nf = numero di pazienti seguiti (ricavato dal Grafico 1); Nd = numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (esclusi gli assenti).
- n = numero di pazienti per ogni categoria.
- Indeterminato significa che i dati sono stati raccolti ma non è stato possibile assegnarli a una classificazione durante l'esame.
- Assenti si riferisce alla differenza tra il numero di pazienti seguiti (Nf) e il numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (Nd).

Esiti di efficacia mitralica, classificazione funzionale NYHA¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 229,

Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

Classe NYHA	Valutazione pre-operatoria (Nd = 229)		Valutazioni post-operatorie					
			1 anno (10-14 mesi) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 anni (22-26 mesi) (Nf = 74, Nd = 69)		3 anni (34-38 mesi) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	5	2,2	85	66,9	35	50,7	14	33,3
II	68	29,7	29	22,8	24	34,8	22	52,4
III	134	58,5	5	3,9	5	7,2	6	14,3
IV	18	7,9	0	0	1	1,4	0	0
Indeterminato ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Assente ⁵	0	N/D	7	N/D	5	N/D	2	N/D

Note:

- I dati non includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
- Nf = numero di pazienti seguiti (ricavato dal Grafico 1); Nd = numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (esclusi gli assenti).
- n = numero di pazienti per ogni categoria.
- Indeterminato significa che i dati sono stati raccolti ma non è stato possibile assegnarli a una classificazione durante l'esame.
- Assenti si riferisce alla differenza tra il numero di pazienti seguiti (Nf) e il numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (Nd).

Tabella 9: Esiti di efficacia, risultati emodinamici

Esiti di efficacia, risultati emodinamici aortici¹

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

Parametri emodinamici	Risultati per dimensione valvolare									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Fase post-operatoria precoce (< 30 giorni), N_f² = 184										
Gradiente medio³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Media ± DS	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6; 21,5		4,0; 18,4		2,0; 26,4		2,1; 18,6		1,0; 11,5	
EOA⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Media ± DS	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1; 1,9		1,3; 2,4		1,0; 3,6		0,9; 4,3		1,9; 3,5	
Rigurgito⁶	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%
•Non disponibile	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 anno dall'intervento, N_f = 138										
Gradiente medio	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Media ± DS	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7; 14,3		3,1; 15,2		2,0; 16,0		0,5; 11,3		1,0; 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Media ± DS	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9; 1,8		1,2; 2,9		1,0; 4,1		0,8; 4,2		2,0; 4,1	
Rigurgito	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0%	6	21,4%	24	40,0%	12	40,0%	5	23,8%
•1-2+	11	68,8%	21	75,0%	33	55,0%	16	53,3%	15	71,4%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	2	3,3%	2	6,7%	1	4,8%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Non disponibile	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 anno dopo l'intervento, N_f = 103 (follow-up complessivo di 2 anni (66) e 3 anni (37))										
Gradiente medio	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Media ± DS	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2; 14,3		3,5; 16,6		2,0; 14,1		0,8; 12,8		1,0; 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Media ± DS	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9; 1,9		0,7; 2,9		1,4; 4,7		0,8; 4,2		2,0; 4,3	
Rigurgito	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0%	9	24,3%	27	39,7%	17	47,2%	7	28,0%
•1-2+	12	60,0%	25	67,6%	37	54,4%	16	44,4%	17	68,0%
•3+	2	10,0%	0	0,0%	3	4,4%	2	5,6%	1	4,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
•Non disponibile	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Note:

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

Esiti di efficacia, risultati emodinamici mitralici¹

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

Parametri emodinamici	Risultati per dimensione valvolare					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Fase post-operatoria precoce (< 30 giorni), N_f² = 216						
Gradiente medio³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Media ± DS	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7; 7,5		1,2; 10,0		1,0; 11,7	
EOA⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Media ± DS	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9; 4,2		1,0; 4,3		0,8; 4,4	
Rigurgito⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4%	73	70,2%	40	71,4%
•1-2+	4	14,3%	25	24,0%	16	28,6%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Non disponibile	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 anno dall'intervento, N_f = 134						
Gradiente medio	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Media ± DS	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7; 7,5		1,7; 10,0		2,0; 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Media ± DS	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2; 3,1		0,9; 4,0		1,4; 4,3	
Rigurgito	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3%	53	80,3%	23	79,3%
•1-2+	3	20,0%	11	16,7%	6	20,7%
•3+	1	6,7%	1	1,5%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Non disponibile	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

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

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

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

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

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

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

Tabella 12: Analisi di non inferiorità

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

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

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














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

CI = Intervallo di confidenza

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

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

Tabella 14: Definizioni

	RAPPRESENTANTE AUTORIZZATO NELLA COMUNITÀ EUROPEA		NON UTILIZZARE SE LA CONFEZIONE È DANNEGGIATA
	PRODUTTORE		NON RIUTILIZZARE
	CONSULTARE LE ISTRUZIONI PER L'USO		DATA DI SCADENZA
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	CONSULTARE LE ISTRUZIONI PER L'USO		NUMERO DI SERIE
	NUMERO DI CATALOGO		DATA DI PRODUZIONE
	STERILIZZATO A VAPORE		NON RISTERILIZZARE
	A COMPATIBILITÀ RM CONDIZIONATA		

ON-X® SIRDS VĀRSTUĻA PROTĒZE

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

On-X® mitrālais vārstulis ar standarta šuvju uzlikšanas gredzenu

On-X® mitrālais vārstulis ar Conform-X® šuvju uzlikšanas gredzenu

On-X® aortas vārstulis ar standarta šuvju uzlikšanas gredzenu un pagarināto turētāju

On-X® aortas vārstulis ar Conform-X® šuvju uzlikšanas gredzenu un pagarināto turētāju

On-X® aortas vārstulis ar Anatomic šuvju uzlikšanas gredzenu un pagarināto turētāju

Visus On-X LTI lietošanas norādījumus pašreizējā redakcijā var apskatīt:

<http://www.onxlti.com/ifu>

SATURS

ON-X® SIRDS VĀRSTUĻA PROTĒZE	363
LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI	365
1. IERĪCES APRAKSTS	365
2. LIETOŠANAS INDIKĀCIJAS	365
3. KONTRINDIKĀCIJAS	365
4. BRĪDINĀJUMI UN PIESARDZĪBAS PASĀKUMI	366
4.1 BRĪDINĀJUMI.....	366
4.2 PIESARDZĪBAS PASĀKUMI.....	366
5. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS	366
6. ĀRSTĒŠANAS INDIVIDUALIZĒŠANA.....	366
6.1 SPECIFISKU PACIENTU POPULĀCIJA	366
7. IETEIKUMI PACIENTU APRŪPEI.....	367
8. PIEGĀDĀŠANA	367
8.1 PIEEJAMIE MODEĻI UN IZMĒRI	367
8.2 IEPAKOJUMS	367
8.3 UZGLABĀŠANA.....	368
8.4 PIEDERUMI	368
8.5 PIEDERUMU TĪRĪŠANA UN STERILIZĒŠANA.....	369
9. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI	369
9.1 ĀRSTU APMĀCĪBA.....	369
9.2 STERILIZĒŠANA UN ATKĀRTOTA STERILIZĒŠANA	369
9.3 DARBS UN SAGATAVOŠANAS NORĀDĪJUMI	369
9.4 IERĪCES IMPLANTĒŠANA.....	371
9.5 ŠUVJU UZLIKŠANAS METODES.....	372
9.6 VĀRSTUĻU LAPIŅU KUSTĪBU NOVĒRTĒŠANA UN VĀRSTUĻA ROTĀCIJA	373
9.7 VĀRSTUĻA ORIENTĀCIJA.....	373
10. PĒCOPERĀCIJAS INFORMĀCIJA.....	374
10.1 MAGNĒTISKĀS REZONANSES (MR) ATTĒLDIAGNOSTIKA – SADERĪBA.....	374
10.2 ATGRIEZTIE IZSTRĀDĀJUMI	374
11. PACIENTU INFORMĀCIJA.....	374
11.1 PACIENTU REĢISTRĀCIJA	374
11.2 PACIENTA IERAKSTU KARTE	374
11.3 PACIENTU INFORMĀCIJAS BUKLETS.....	374
12. ATTEIKŠANĀS NO GARANTIJĀM	374
PIELIKUMS A	375
1. BLAKUSPARĀDĪBAS	375
1.1 NOVĒROTĀS BLAKUSPARĀDĪBAS.....	375
2. KLĪNISKIE PĒTĪJUMI	375
2.1 PIRMSPĀRDOŠANAS PĒTĪJUMI	375
2.2 ZEMĀKAS MĒRĶA ANTIKOAGULĀCIJAS PĒCPĀRDOŠANAS PĒTĪJUMS	375

ATTĒLU SARAKSTS

1. attēls. Aortas un mitrālā vārstuļa profili	365
2. attēls. Aortas un mitrālo vārstuļu turētāji.....	367
3.a attēls. Mērītājs un Replica mērītājs	368
3.b attēls. Mērītājs	368
4. attēls. Instrumentu rokturis	369
5. attēls. Rotators	369
6. attēls. Lapiņu zonde	369
7.a attēls. Pagrieziet ārējo vāciņu	370
7.b attēls. Noņemiet, pavelkot aiz strēmeles... ..	370
7.c attēls. ...vai apgrieziet otrādi sterilajā laukā.....	370
8.a attēls. Nolobiet ārējo vāciņu	370
8.b attēls. Noņemiet, pavelkot aiz strēmeles.....	370
8.c attēls. ...vai apgrieziet otrādi sterilajā laukā	370
9. attēls. Iekšējā konteina atvēršana	371
10. attēls. Instrumentu roktura ievietošana	371
11. attēls. Ar aortālajiem Replica mērītājiem pārbauda aortas vārstuli	372
12. attēls. Supra-anulāra vārstuļa novietošana	372
13. attēls. Šuvju uzlikšanas gredzens šķērsgriezumā	372
14. attēls. Vārstuļa turētāja izņemšana.....	372
15. attēls. Vārstuļa rotatora ievietošana.....	373
16. attēls. Pretēji anatomiskajam novietojumam novietota mitrālā vārstuļa svārstību ass.....	373
17. attēls. INR sadalījums	377

DIAGRAMMU SARAKSTS

1. diagramma. Pacientu kontrole dinamikā laikā	379
--	-----

TABULU SARAKSTS

1. tabula. On-X vārstuļa specifiskācijas (milimetri).....	367
2. tabula. Mērītāju izlase	368
3. tabula. Pēc aortas vārstuļa protezēšanas konstatēto blakusparādību biežums	379
4. tabula. Pēc mitrālā vārstuļa protezēšanas konstatēto blakusparādību biežums	380
5. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji pirms vārstuļa protezēšanas... ..	380
6. tabula. Operatīvie pacientu demogrāfiskie dati.....	381
7. tabula. Implantēto protēžu skaits un gadi pēc vārstuļa izmēra	382
8. tabula. Vārstuļu efektivitātes rezultāti.....	382
9. tabula. Efektivitātes rezultāti, hemodinamiskie rezultāti.....	383
10. tabula. Augsta riska AVR grupas izmeklējamās un kontroles grupu pirmsoperācijas raksturojums.....	384
11. tabula. Linearizēti vēlinu blakusparādību rādītāji pēc randomizācijas augsta riska AVR grupai	384
12. tabula. Līdzvērtīguma analīzes	385
13. tabula. Izmeklējamās grupas objektīvo snieguma kritēriju analīze	385
14. tabula. Definīcijas	386

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

UZMANĪBU! ASV Federālais likums ļauj pārdot šo ierīci tikai ārstiem vai pēc viņu pasūtījuma.

1. IERĪCES APRAKSTS

On-X® sirds vārstuļa protēze (1. attēls) ir divu lapiņu mehāniskais sirds vārstulis, kas sastāv no atveres pamatnes un divām lapiņām. Atveres ieejas laukums ir zvanveida ieeja, kas konstruēta tā, lai samazinātu turbulenci, un izejas valnītis sastāv no lapiņu aizsargiem, kas konstruēti, lai pasargātu lapiņas, kad tās atrodas aizvērtā stāvoklī. Lapiņas rotē ap cilnēm, kas izvietotas atveres gredzena iekšējā perimetrā. Aizvērtā stāvoklī katra lapiņa attiecībā pret atveres plakni veido nominālo leņķi 40°. Atvērtā stāvoklī katras lapiņas plakne attiecībā pret atveres plakni veido nominālo leņķi 90°. Lapiņu pārvietošanās diapazons līdz aizvērtam stāvoklim ir 50°.

Atvere ir izveidota no grafīta substrāta, kas pārklāts ar On-X® oglekli – tīra, pirolītiska oglekļa forma bez piemaisījumiem. Lapiņas sastāv no On-X® oglekļa, nogulsnēta uz grafīta substrāta, kas impregnēts ar 10 masas % volframa, lai nodrošinātu rentgenpozitivitāti.

Šuvju uzlikšanas gredzens ir izgatavots no politetrafluoroetilēna (PTED) auduma, kas piestiprināts atverei ar titāna fiksācijas gredzenu un 5-0 šuvju materiāla. Šī šuvju uzlikšanas gredzena piestiprināšanas forma atverei nodrošina šuvju uzlikšanas gredzena rotāciju tā piestiprināšanas vietā implantēšanas laikā. Uz šuvju uzlikšanas gredzena atrodas orientācijas references atzīmes vārstuļa orientācijas nodrošināšanai.

On-X® sirds vārstuļa protēze ir pieejama 3 aortālajās un 2 mitrālajās šuvju uzlikšanas gredzena konfigurācijās. Visām aortālajām konfigurācijām ir pieejami izmēri 19, 21, 23, 25, un 27/29 mm. Standarta mitrālajam šuvju uzlikšanas gredzenam ir pieejami izmēri 23, 25, 27/29 un 31/33, turpretī Conform-X® mitrālajam šuvju uzlikšanas gredzenam ir pieejams tikai 25/33 mm izmērs.

Aortas vārstuļi ar izmēru no 19 mm līdz 25 mm ir paredzēti intra-supra-anulāram šuvju uzlikšanas gredzena novietojumam, turpretī vārstulis ar izmēru 27/29 mm ir paredzēts intra-anulāram šuvju uzlikšanas gredzena novietojumam. Visi mitrālo vārstuļu izmēri ir paredzēti supra-anulāram šuvju uzlikšanas gredzena novietojumam.

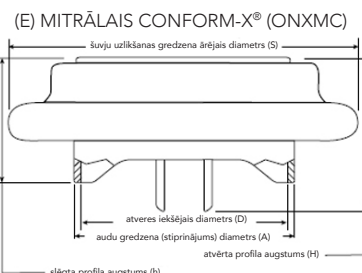
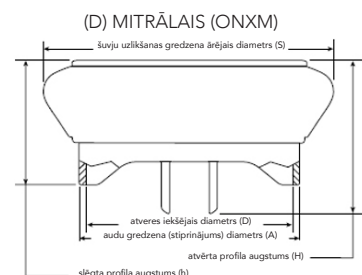
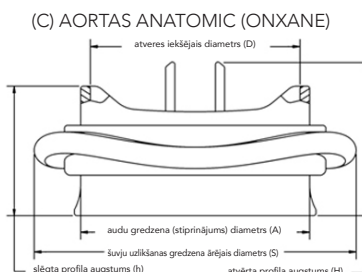
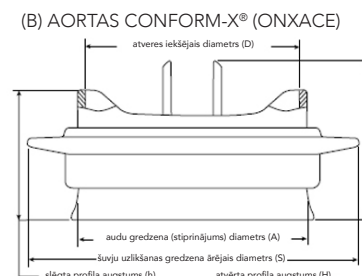
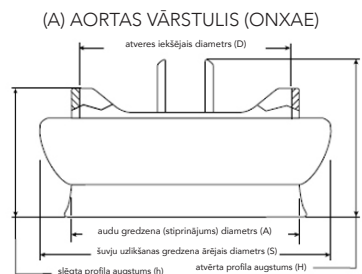
2. LIETOŠANAS INDIKĀCIJAS

On-X sirds vārstuļa protēze ir paredzēta patoloģiski izmainīta, bojāta vai slikti funkcionējoša aortas vai mitrālā sirds vārstuļa nomaiņai.

3. KONTRINDIKĀCIJAS

On-X sirds vārstuļa protēze ir kontrindicēta pacientiem, kuri nepanes antikoagulantu terapiju.

1. attēls. Aortas un mitrālā vārstuļa profili
(atbilstošos izmērus skatīt 1. tabulā)



4. BRĪDINĀJUMI UN PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

4.1 Brīdinājumi

TIKAI VIENREIZĒJAI LIETOŠANAI.

NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja:

- tā ir tikusi nomesta, bojāta vai jebkādā veidā nepareizi lietota;
- ir beidzies tās derīguma termiņš;
- ir bojāts tās aizsargplombējums;
- sērijas numura marķējums nesakrīt ar sērijas numuru uz konteineru uzlīmes.

NEVIRZIET cauri protēzei katetru, ķirurģisku instrumentu vai intravenozu novadījumu elektrodu, jo tas var izraisīt vārstuļa nepietiekamību, lapiņu bojājumu, lapiņu dislokāciju un/vai katetra/instrumenta/elektroda iesprūšanu.

NESTERILIZĒJIET On-X sirds vārstuļa protēzi atkārtoti.

4.2 Piesardzības pasākumi

Strādājiet ar protēzi, izmantojot tikai On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X sirds vārstuļu protēžu instrumentus. Vārstuļa izmēru noteikšanai drīkst izmantot tikai On-XLTI On-X sirds vārstuļa protēzes mērītājus; izmantojot citus mērītājus, iespējama nepareiza izmēra vārstuļa izvēle.

Nepieļaujiet vārstuļa oglekļa virsmas saskari ar pirkstiem cimdos vai jebkādiem metāliskiem vai abrazīviem instrumentiem, jo tādējādi iespējams vārstuļa virsmas bojājums, kas nav redzams ar neapbruņotu aci, bet var izraisīt vārstuļa struktūras funkcijas traucējumu paātrināšanos, lapiņu dislokāciju vai kalpot kā trombu veidošanās perēklis.

nepieļaujiet protēzes sabojāšanu, pielietojot pārmērīgu fizisku spēku uz vārstuļa atveri vai lapiņām.

5. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Blakusparādības, iespējams, ir saistītas ar sirds vārstuļa protēzes lietošanu (alfabētiskā secībā), bet neaprobežojas ar:

- stenokardiju;
- sirds aritmiju;
- endokardītu;
- sirds mazspēju;
- hemolīzi;
- hemolītisko anēmiju;
- hemorāģiju;
- miokarda infarktu;
- protēzes lapiņas iesprūšanu (sadursmi);
- protēzes nestrukturāliem funkcijas traucējumiem;
- protēzes sabiezējumiem;
- protēzes perivalvulāru ekstravazāciju;
- protēzes regurgitāciju;
- protēzes strukturāliem funkcijas traucējumiem;

- protēzes trombozi;
- insultu;
- tromboemboliju.

Ir iespējams, ka šīs komplikācijas izraisīs:

- atkārtotas operācijas;
- eksplantāciju;
- pārejošas darbnespējas;
- nāvi.

Mehāniskās sirds vārstuļu protēzes normālas darbības rezultātā izraisa dzirdamas skaņas. Dažiem pacientiem šīs skaņas var šķīst nepatīkamas.

Atkārtotas izmantošanas riska formulējums

Saskaņā ar ES direktīvas par medicīnas ierīcēm 93/42/EEK I pielikuma sadaļu 13.6h, ierīces ražotājam jāsniedz informācija par risku saistībā ar vienu reizi lietojamās ierīces atkārtotu izmantošanu. Tādēļ tiek sniegts šāds paziņojums:

"Implantētā On-X vārstuļa protēze ir paredzēta izmantošanai tikai vienu reizi. Neizmantojiet ierīci atkārtoti. Bez riskiem, kas uzskaitīti 5. sadaļā, atkārtota izmantošana var izraisīt procedurālus sarežģījumus, tostarp ierīces bojājumus, pasliktinātu ierīces biosaderīgumu un ierīces kontamināciju. Atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju, smagas traumas vai pacienta nāvi.

6. ĀRSTĒŠANAS INDIVIDUALIZĒŠANA

Antikoagulācija – ir jāpielieto adekvāta antikoagulantu vai antikoagulantu/antitrombotiska terapija. Antikoagulantu vai antikoagulantu/antitrombotisko līdzekļu režīma izvēles pamatā ir pacienta specifiskās vajadzības un klīniskā situācija.

Pacientiem ar On-X vārstuli aortas vārstuļa pozīcijā ir jāveic ilgtermiņa antikoagulācija ar varfarīnu, lai uzturētu starptautisko normalizēto attiecību (INR) 2,0 - 3,0 pirmajos 3 mēnešos pēc vārstuļa nomaiņas operācijas; pēc tam INR ir jāsamazina līdz 1,5 - 2,0. Pacientiem ar On-X vārstuli mitrālā vārstuļa pozīcijā vai vairākās vārstuļu pozīcijās pēc vārstuļa nomaiņas operācijas ir pastāvīgi jāuztur INR 2,5 - 3,5. Pacientiem ar On-X vārstuli jebkurā vārstuļa pozīcijā ir ieteicams arī papildus nozīmēt 75 līdz 100 mg aspirīnu dienā, ja nav kontraindikāciju aspirīna lietošanai.

Pētījumos ir pierādīts, ka stabila INR kontrole nodrošina labākus klīniskos rezultātus un šādi pacienti ir regulāri jāuzrauga. Lai panāktu stabila INR kontroli, ieteicams izmantot uzraudzību mājās.

6.1 Specifisku pacientu populācija

On-X sirds vārstuļa protēžu lietošana nav novērtēta šādām specifiskām populācijām, jo šādās populācijās nav tikuši veikti pētījumi:

- grūtniecēm;
- mātēm, kas baro bērnu ar krūti;

- pacientiem ar hronisku endokardītu;
- pacientiem, kuriem nepieciešama pulmonālā vai trikuspidālā vārstuļa nomaiņa.

7. IETEIKUMI PACIENTU APRŪPEI

- Visiem pacientiem ar sirds vārstuļa protēzi pirms zobārstniecības procedūrām vai jebkurām procedūrām, kas, iespējams, izraisa bakteriēmiju, ir jānodrošina profilaktisks antibiotiku kurss.
- Pacientiem ir nepieciešama antikoagulantu vai antitrombotisko līdzekļu terapija.
- Pacientus ir jālūdz aizpildīt un visu laiku nēsāt līdz vārstulim pievienoto pacienta ID karti.

8. PIEGĀDĀŠANA

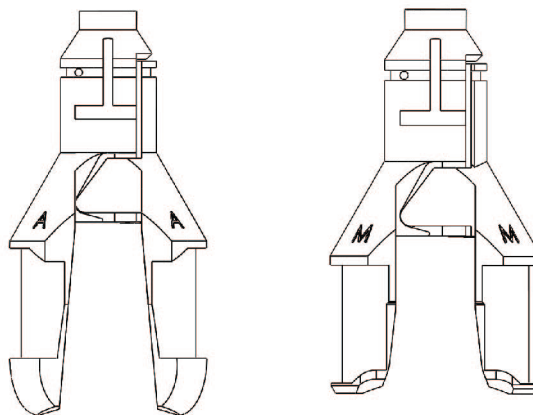
8.1 Pieejamie modeļi un izmēri

On-X sirds vārstuļa protēze ir pieejama 3 aortas un 2 mitrālajās šuvju uzlikšanas gredzena konfigurācijās. Visām aortas konfigurācijām ir pieejami izmēri 19, 21, 23, 25 un 27/29 mm. Standarta mitrālajam šuvju uzlikšanas gredzenam ir pieejami izmēri 23, 25, 27/29 un 31/33 mm, turpretī mitrālajam Conform-X šuvju uzlikšanas gredzenam ir pieejams tikai 25/33 mm izmērs.

Aortas vārstuļi ar izmēru no 19 mm līdz 25 mm ir paredzēti intra-supra-anulāram šuvju uzlikšanas gredzena novietojumam, turpretī vārstulis ar izmēru 27/29 mm ir paredzēts intra-anulāram šuvju uzlikšanas gredzena novietojumam. Visi mitrālo vārstuļu izmēri ir paredzēti supra-anulāram šuvju uzlikšanas gredzena novietojumam.

2. attēls. Aortas un mitrālo vārstuļu turētāji

Pagarināts aortas vārstuļa turētājs Mitrālā vārstuļa turētājs



Izmēru un modeļu tehniskie parametri visiem pieejamajiem On-X sirds vārstuļu protēžu izmēriem ir parādīti 1. tabulā un 1. attēlā. Simbols SZ uz kastītes, konteineru uzlīmes, kā arī protēzes reģistrācijas kartes attiecas uz vārstuļa audu gredzena diametru milimetros.

8.2 Iepakojums

On-X sirds vārstuļa protēze tiek piegādāta sterila, uzstiprināta uz turētāja, dubultā hermētiski noslēgtā plastmasas konteinerā. Iepakojums sastāv no šādiem elementiem:

- ārējā kaste;
- pacientu ierakstu karte;
- plastmasas vārstuļa konteineru;
- protēzes reģistrācijas karte;
- plastmasas vārstuļa turētājs;
- vārstuļa sērijas numura marķējums;
- lietošanas instrukcija (brošūra vai tīmekļa vietnes uzziņu kartīte).

1. tabula. On-X vārstuļa specifikācijas (milimetri)

Modeļa apzīmējums	Izmērs/veids	Audu gredzena (stiprinājums) diametrs (A)	Atveres iekšējais diametrs (D)	Šuvju uzlikšanas gredzena ārējais diametrs (S)	Profila augstums (slēgtā stāvoklī) (h)	Profila augstums (atvērtā stāvoklī) (h)	Iekšējās atveres laukums (mm ²)
ONXAE-19*	19 aortālais	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aortālais	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aortālais	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aortālais	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 aortālais	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aortas Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aortas Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aortas Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aortas Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 aortas Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aortas Anatomic	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aortas Anatomic	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aortas Anatomic	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aortas Anatomic	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 aortas Anatomic	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 mitrālais	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 mitrālais	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 mitrālais	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 mitrālais	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitrālais Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Nav pieejami visos tirgos

** Nav pieejams ASV

Lai iegūtu informāciju par noteikto izmēru lokalizāciju, skatīt 1. attēlu. Norādītās vērtības ir sniegtas tolerances diapazona robežās.

Instrumenti On-X sirds vārstuļa protēzes implantēšanai tiek piegādāti atsevišķi, **NESTERILI**, un tie pirms lietošanas ir jānotīra un jāsterilizē, kā aprakstīts sadaļā 8.5.

8.3 Uzglabāšana

On-X sirds vārstuļu protēžu sterilitātes derīguma termiņš ir norādīts uz ārējā iepakojuma etiķetes. Ir jāveic atbilstoša inventāra kontrole, lai protēzes ar agrākiem derīguma termiņiem tiktu implantētas pirmās un netiktu pieļauta derīguma termiņa izbeigšanās. Lai pasargātu vārstuli, tas līdz lietošanai jāuzglabā ārējā iepakojumā. Uzglabāšanas videi jābūt tīrai, vēsai un sausai.

8.4 Piederumi

On-X sirds vārstuļu protēze ir paredzēta lietošanai tikai ar On-XLTI On-X instrumentiem. Instrumenti, kas ir nopērkami atsevišķi, tiek piegādāti komplektā, kurā ietilpst mērītāji, rotatori, instrumentu rokturis un lapiņu zonde. Instrumenti ir daudzkārtēji izmantojami.

UZMANĪBU! Mērītājiem un instrumentu rokturiem ir metāliskas vietas, kas ir saliecamas. Atkārtotas šo metālisko vietu saliekšanas rezultātā tās var saplaisāt un salūzt. Lai lietošanas laikā nepieļautu instrumentu saliekšanos, katru reizi pirms un pēc spala saliekšanas, nepieciešams apskatīt tā virsmu. Ja uz virsmas ir redzamas metāla saplaisāšanas pazīmes, mērītāju un/vai instrumentu rokturi ir jāizmet un jānomaina. Lai pasūtīnātu rezerves instrumentus, sazinieties ar On-XLTI klientu servisu.

UZMANĪBU! lapiņu zondes un rotatori ir lokani, bet nav paredzēti saliekšanai pastāvīgi deformētā stāvoklī.

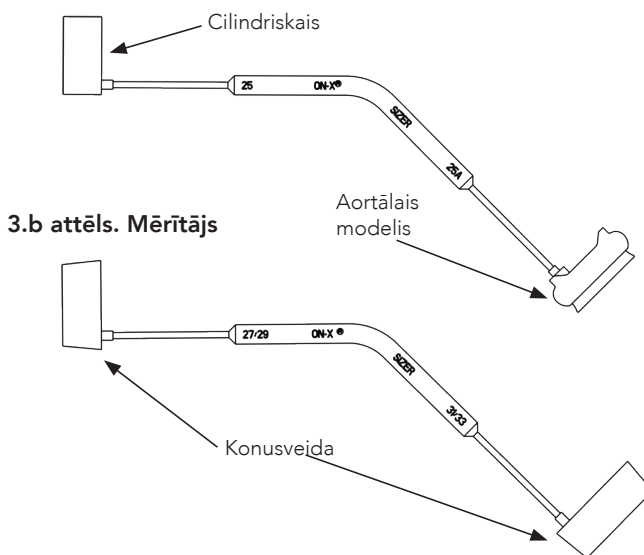
Mērītājs

Mērītāju lieto, lai noteiktu izveidotā audu gredzena diametru pēc gredzena sagatavošanas implantēšanai. Mērītājam ir spals, kas lokāms abos galos. Mērītāji 19 mm - 25 mm vārstuļiem ir cilindriski, izmēru 27/29 mm un 31/33 mm vārstuļiem – konusveida (3.a un 3.b attēls). Lai atvieglotu mērītāja izvēli, skat. 2. tabulu.

Replica mērītāji

Aortālie Replica mērītāji ir paredzēti visiem aortas vārstuļa izmēriem (3.a attēls). Tie modelē On-X standarta aortas vārstuļa profilu. Tos lieto pēc standarta, Conform-X un Anatomic šuvju uzlikšanas gredzena konfigurāciju izmēru noteikšanas, lai nodrošinātu atbilstību aortas vārstuļa izmēram, neizraisot koronāro artēriju obstrukciju. Izmēru no 19 līdz 25 aortālais Replica mērītājs ir paredzēts intra-supra-anulārā novietojuma pozicionēšanai. Izmēra 27/29 aortālais Replica mērītājs ir paredzēts intra-anulārā novietojuma pozicionēšanai.

3.a attēls. Mērītājs un Replica mērītājs



2. tabula. Mērītāju izlase

Izmērs	Vārstuļa veids	Mērītāja izvēle		Šuvju uzlikšanas gredzena novietojums
		Mērītāja veids	Replica mērītāja izmantošana	
19	Aortas vārstulis	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
21	Aortas vārstulis	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
23	Aortas vārstulis	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
25	Aortas vārstulis	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
27/29	Aortas vārstulis	Konusveida	JĀ	Intra-anulāri
19*	Aortas Conform-X	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
21*	Aortas Conform-X	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
23*	Aortas Conform-X	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
25*	Aortas Conform-X	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
27/29*	Aortas Conform-X	Konusveida	JĀ	Intra-anulāri
19*	Aortas Anatomic	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
21*	Aortas Anatomic	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
23*	Aortas Anatomic	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
25*	Aortas Anatomic	Cilindriskais	JĀ	Intra-supra-anulāri
27/29*	Aortas Anatomic	Konusveida	JĀ	Intra-anulāri
23*	Mitrālais vārstulis	Cilindriskais	NĒ	Supra-anulāri
25	Mitrālais vārstulis	Cilindriskais	NĒ	Supra-anulāri
27/29	Mitrālais vārstulis	Konusveida	NĒ	Supra-anulāri
31/33	Mitrālais vārstulis	Konusveida	NĒ	Supra-anulāri
25/33	Mitrālais Conform-X	Cilindriskais vai konusveida	NĒ	Supra-anulāri

* Nav pieejams visos tirgos

Instrumentu rokturis

Instrumentu rokturis (4. attēls) atvieglo vārstuļa vai rotatora turēšanu operācijas laikā. Instrumentu rokturis sastāv no spaiļes, salokāma spala un uzgaļa.

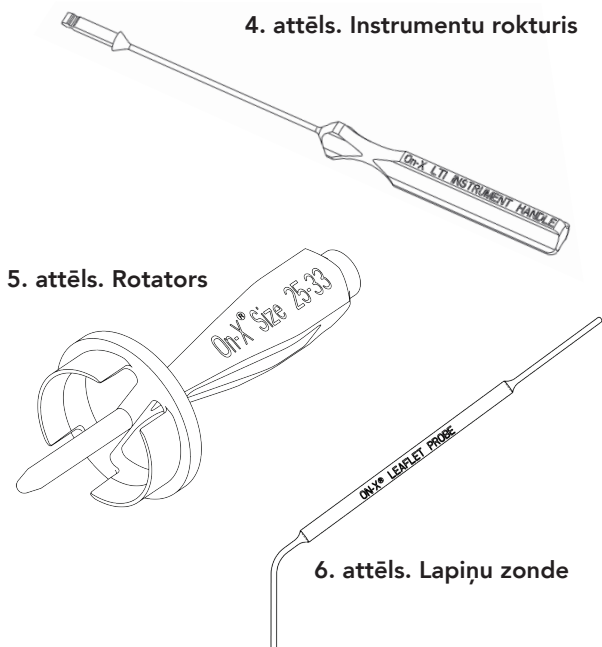
Rotators

Vārstuļa rotatoru (5. attēls) izmanto vārstuļa pārorientēšanai in situ un to var lietot, lai pārbaudītu lapiņu mobilitāti. Rotators sastāv no plastmasas galviņas ar centrāli novietotu lapiņu zondi un piestiprinātu rokturi.

Rotatoru var izmantot ar vai bez piestiprināšanas pie instrumentu roktura. Lai piestiprinātu rotatoru pie instrumentu roktura, ievietojiet instrumentu roktura uzgali tieši rotatora roktura spraugā. Rotators iegulst vietā, to viegli piespiežot ar spēku.

Lapiņu zonde

Lapiņu zonde (6. attēls) ir lokans stienis ar nosmailinātiem galiem. Lapiņu zondi var izmantot saudzīgai lapiņu pārvietošanai, lai pārliecinātos, ka tās brīvi atveras un aizveras.



8.5 Piederumu tīršana un sterilizēšana

Instrumenti On-X sirds vārstuļa protēzes implantēšanai tiek piegādāti atsevišķi, NESTERILI, un tos pirms lietošanas ir jānotīra un jāsterilizē. Ir jāizmanto standarta slimnīcas ķirurģisko instrumentu tīršanas procedūras. Piezīme: metāliskie instrumenti ir izgatavoti no titāna. Plastmasas instrumenti ir izgatavoti no polifenilsulfona. Šajos instrumentos izmantotie materiāli var izturēt standarta tvaika un tvaika strūklas sterilizācijas procedūras.

BRĪDINĀJUMS. instrumenti tiek piegādāti NESTERILI. Pirms katras lietošanas reizes tiem jābūt atbilstoši notīrītiem un sterilizētiem.

BRĪDINĀJUMS. NESTERILIZĒJIET instrumentus ar citām sterilizācijas metodēm, izņemot tvaiku. Izmantojot citas sterilizācijas metodes, iespējams dažu instrumentu daļu bojājums.

BRĪDINĀJUMS. pēc lietošanas un pirms tīršanas rotatoru nepieciešams noņemt no roktura. Lai atdalītu rotatoru no instrumentu roktura, nepieciešams pielikt lielāku spēku, nekā, to piestiprinot.

9. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja:

- tā ir tikusi nomesta, bojāta vai jebkādā veidā nepareizi lietota;
- ir beidzies tās derīguma termiņš;
- ir bojāts tās aizsargplombējums;
- sērijas numura marķējums nesakrīt ar sērijas numuru uz konteinera uzlīmes.

9.1 Ārstu apmācība

Lai veiktu On-X sirds vārstuļa protēzes implantēšanu, nav nepieciešama īpaša apmācība. Šīs protēzes implantēšanas metodes ir līdzīgas tām, kuras tiek izmantotas jebkurai mehāniskai sirds vārstuļa protēzei.

9.2 Sterilizēšana un atkārtota sterilizēšana

On-X sirds vārstuļa protēze ir piegādāta sterila. Ja ir beidzies sterilitātes beigu termiņš vai, ja, vārstuli izņemot no ārējā iepakojuma, tā kontainers ir bojāts vai ir bojāta sterilitātes barjera, nelietojiet vārstuli. Sazinieties ar On-XLTI klientu servisu un norunājiet vārstuļa atgriešanu un nomaiņu.

BRĪDINĀJUMS. ja operācijas laikā vārstulis tiek izņemts no konteinera, bet netiek lietots, to nedrīkst iesaiņot atpakaļ vai sterilizēt atkārtoti. Šādā gadījumā vārstulis ir jāatgriež On-XLTI. Pirms jebkuras atgriešanas sazinieties ar klientu servisu.

BRĪDINĀJUMS. Nesterilizējiet On-X sirds vārstuļa protēzi atkārtoti.

9.3 Darbs un sagatavošanas norādījumi

UZMANĪBU! strādājiet ar protēzi, izmantojot tikai On-XLTI On-X sirds vārstuļu protēžu instrumentus. Vārstuļa izmēru noteikšanai drīkst izmantot tikai On-XLTI On-X sirds vārstuļa protēzes mērītājus; izmantojot citus mērītājus, iespējama nepareiza izmēra vārstuļa izvēle.

UZMANĪBU! Nepieļaujiet vārstuļa oglekļa virsmas saskari ar pirkstiem cimdos vai jebkādiem metāliskiem vai abrazīviem instrumentiem, jo tādējādi iespējams vārstuļa virsmas bojājums, kas nav redzams ar neapbruņotu aci, bet var izraisīt vārstuļa struktūras funkcijas traucējumu paātrināšanos, lapiņu dislokāciju vai kalpot kā trombu veidošanās perēkli.

UZMANĪBU! nepieļaujiet protēzes sabojāšanu, pielietojot pārmērīgu fizisku spēku uz vārstuļa atveri vai lapiņām.

Operāciju māsas palīgs

1. Pārbaudiet derīguma termiņu uz ārējā iepakojuma.

BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja ir beidzies tās derīguma termiņš. Ja vārstulis ir nelietots, tā plastmasas konteiners ir nebojāts un ir beidzies sterilitātes derīguma termiņš, vārstuli nepieciešams atgriezt On-XLTI.

2. Izņemiet no ārējās kastes vārstuļa konteineru un iepakojuma ieliktni. Pārbaudiet, vai konteiners nav bojāts.

BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja tā jebkādā veidā ir nokritusi, bojāta vai nepareizi lietota. Konstatējot jebkādu bojājumu, lietojiet citu vārstuli un nodrošiniet vārstuļa atgriešanu caur On-XLTI klientu servisu.

3. Aizpildiet protēzes reģistrācijas karti tik pilnīgi, cik vien vietējie noteikumi atļauj un atgrieziet On-XLTI, cik drīz vien iespējams. Tas ļauj ievadīt pacientu uzskaites datubāzē, kas varētu būt svarīgi attiecībā uz turpmāko informāciju par vārstuli. Izsniedziet pacienta dokumentācijas karti pacientam vai ievietojiet to pacienta medicīniskajā dokumentācijā.

4. Atveriet ārējo konteineru

Iepakojuma modelis ar pagriežamo ārējo vāciņu:

Grieziet vāciņu pretpulksteniski, līdz tas atduras, tad noņemiet vāciņu no konteina (7.a attēls).

Iepakojuma ar Peel-off Tyvek® vāku dizains: satveriet noplēšamā vāka stūra daļu un velciet vāku tvertnes centra virzienā (8a. attēls). Turpiniet vilkt, līdz vāks ir pilnībā noņemts.

5. Operāciju māsa var izņemt sterilo iekšējo konteineru no ārējā, saudzīgi paceļot iekšējam konteineram piestiprināto papīra strēmeli (7.b vai 8.b attēls). Tad iekšējais konteiners tiek novietots uz instrumentu paplātes. Tāpat iekšējo konteineru var novietot sterilajā laukā, saudzīgi apgriežot ārējo konteineru virs sterilā lauka (7.c vai 8.c attēls) un ļaujot iekšējam konteineram izslīdēt sterilajā laukā.

Operāciju māsa/ķirurgs:

1. Pārbaudiet iekšējā konteina aizsargplombējumu.

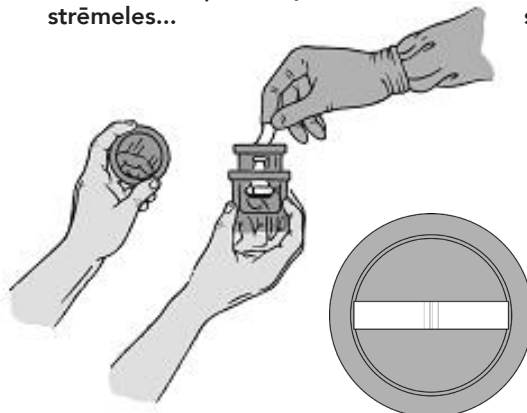
BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja ir bojāts aizsargplombējums. Ja aizsargplombējums ir bojāts, izmantojiet citu vārstuli un noorganizējiet ar On-XLTI klientu servisu šā vārstuļa atgriešanu.

Modelis ar pagriežamo vāciņu

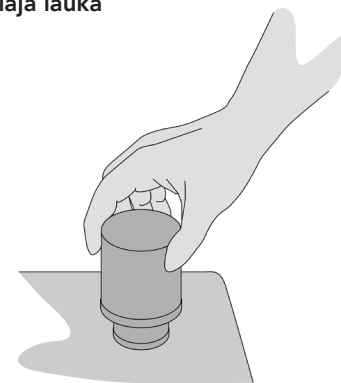
7.a attēls. Pagrieziet ārējo vāciņu



7.b attēls. Noņemiet, pavelkot aiz strēmeles...



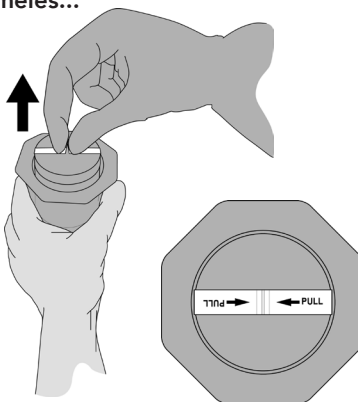
7.c attēls. ...vai apgrieziet otrādi sterilajā laukā

**Modelis ar nolobāmo vāciņu**

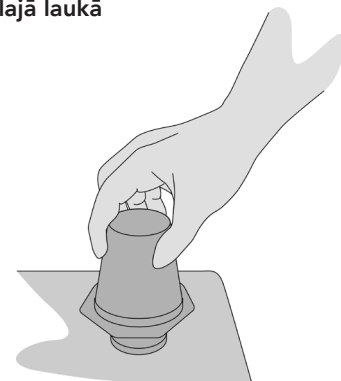
8.a attēls. Nolobiet ārējo vāciņu



8.b attēls. Noņemiet, pavelkot aiz strēmeles...



8.c attēls. ...vai apgrieziet otrādi sterilajā laukā

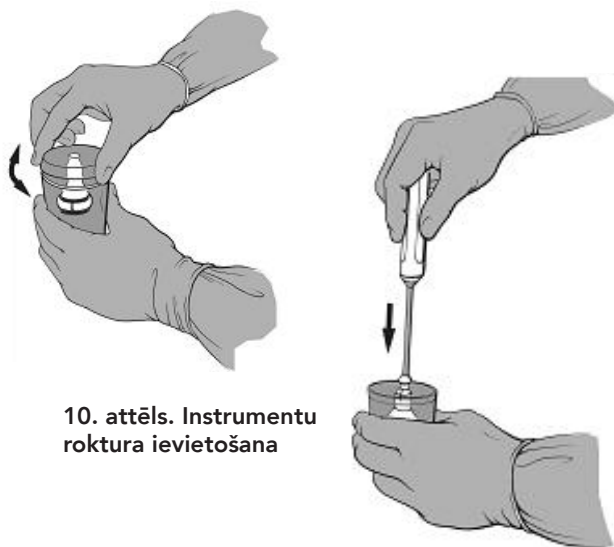


- Atveriet iekšējo konteineru, saudzīgi pagriežot vāciņu, lai salauztu aizsargplombējumu (9. attēls) un tad noceļot vāciņu no pamatnes.
- Iespiediet instrumentu roktura uzgali vārstuļa turētāja spraugā, līdz tas iegulst vajadzīgajā stāvoklī (10. attēls). Viegli noceliet vārstuli no konteineru un pabīdīet turētāja plati nost no turētāja.

Uzmanīgi ar cimdotu roku un vieglu satvērienu satveriet šuvju uzlikšanas gredzenu un viegli pagriežiet instrumentu rokturi visos virzienos. Vārstulim ir viegli jārotē šuvju uzlikšanas gredzenu ietvaros. Pārtrauciet rotācijas pārbaudi, salāgojot orientācijas atzīmes ar šarnīra asi.

BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja tās rotācija ir apgrūtināta. Lietojiet citu vārstuli un nodrošiniet vārstuļa atgriešanu ar On-XLTI klientu servisa palīdzību.

9. attēls. Iekšējā konteineru atvēršana



10. attēls. Instrumentu roktura ievietošana

- Pārbaudiet sērijas numura marķējuma atbilstību uzlīmei uz ārējā konteineru.
- BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET On-X sirds vārstuļa protēzi, ja marķējuma sērijas numurs neatbilst numuram uz konteineru uzlīmes. Lietojiet citu vārstuli un nodrošiniet vārstuļa atgriešanu ar On-XLTI klientu servisa palīdzību.**
- Atdaliet sērijas numura marķējumu, pārgriežot šuvi, kas fiksē to pie vārstuļa. Ja nepieciešams, marķējumu var izmantot, lai pārbaudītu sterilitāti ar standarta uzsējuma metodēm tūlīt pēc tā noņemšanas.
- Vārstulis tagad ir gatavs implantēšanai. Lai atvieglotu pozicionēšanu implantēšanas laikā, instrumentu roktura spalvu var saliekt, satverot roktura galus un spalvu un tad saliecot. Izvairieties no vārstuļa satveršanas.

BRĪDINĀJUMS. NELIETOJIET vārstuli kā sviru, saliecot instrumentu rokturi. Tas var radīt vārstuļa bojājumu un izraisīt tā mehāniskus darbības traucējumus.

9.4 Ierīces implantēšana

BRĪDINĀJUMS. Visiem paliginstrumentiem pirms lietošanas ir jābūt notīrītiem un sterilizētiem.

Mērīšana

Nosakot gredzenu izmērus, lietojiet tikai On-X sirds vārstuļa protēžu mērītājus. Mērītājiem ir cilindriski, konusveida un aortālā Replica gali. Lai atvieglotu mērītāja izvēli, skat. 2. tabulu.

Cilindriskie mērītāji ir paredzēti vārstuļiem, kuru izmēri ir no 19 līdz 25 mm. Konusveida mērītāji atbilst 27/29 un 31/33 mm vārstuļiem. Šos mērītāju veidus var izmantot gan aortas, gan mitrālajiem vārstuļiem.

Pareizo vārstuļa izmēru nosaka, komfortabli ieguldot mērītāju gredzenā tā, lai tas nebūtu cieši iespiests. Atrodot komfortablu novietojumu, atbilstošā vārstuļa izmērs tiek noteikts pēc identifikatora uz mērītāja. On-X mitrālā Conform-X vārstuļa protēzes var lietot, ja komfortabls novietojums ir izmēru 25 un 33 diapazonā.

Aortālie Replica mērītāji ir paredzēti visiem aortas vārstuļa izmēriem. Aortas vārstuļa izmēriem diapazonā no 19 mm līdz 25 mm aortālos Replica mērītājus lieto, lai pārlicinātos, ka aortas vārstulis var tikt atbilstoši ievietots gredzenā un ka nav nosprostotas koronārās artērijas. Standarta, Conform-X un Anatomic aortas vārstuļa izmēriem diapazonā no 19 mm līdz 25 mm šuvju uzlikšanas gredzenu konfigurācijas ir paredzētas ievietošanai gredzenu iekšpusē protēzes tuvumā tā, lai atsegtā oglekļa pārklājuma mala balstītos uz gredzenu un šuvju uzlikšanas gredzens atrastos intra-supra-anulāri (11. attēls).

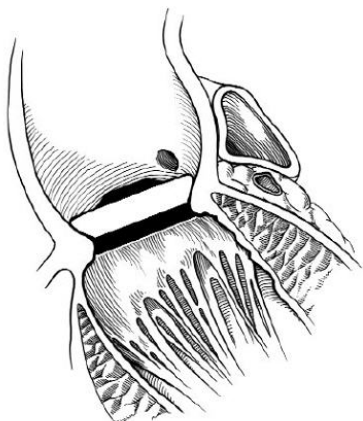
BRĪDINĀJUMS. NEMĒĢINIET pielāgot 19 mm lielu šuvju uzlikšanas gredzenu 25 mm lielam aortas vārstuļa gredzenam.

Standarta, Conform-X un Anatomic 27/29 mm aortas vārstuļa šuvju uzlikšanas gredzenu konfigurācijas ir paredzētas intra-anulāram novietojumam un šā novietojuma panākšanai ir paredzēts Replica mērītājs.

Visi mitrālie vārstuļi, ieskaitot On-X mitrālā Conform-X vārstuļa protēzi, ir konstruēti novietojumam supra-anulāri (12. attēls).

UZMANĪBU! nepieļaujiet nepareizu vārstuļa izmēru noteikšanu, jo tā rezultātā vārstuļa funkcija var tikt traucēta.

11. attēls. Ar aortālajiem Replica mērītājiem pārbauda aortas vārstuli



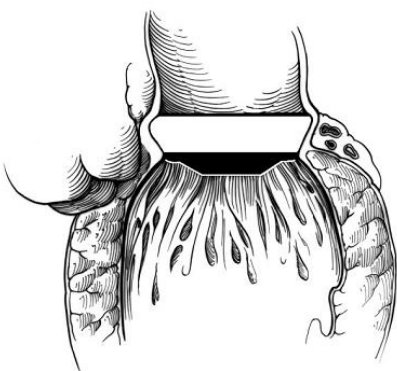
9.5 Šuvju uzlikšanas metodes

Šuvju uzlikšanas metodes mainās atbilstoši ķirurga, kurš veic protezēšanu, vajadzībām un pacienta stāvoklim. Aortas vārstulis ir izveidots tā, lai audu gredzens atrastos atveres izliekuma tuvumā. Saskaņā ar vispārpieņemto ķirurģu viedokli, vislabāko vārstuļa gredzena atbilstību izliekuma ārējai virsmai nodrošina neizvērsošas pārtrauktas matračšuves, ar vai bez tamponiem.

Mitrālo vārstuli parasti implantē, izmanto izvērsošu matračšuvju tehniku ar vai bez tamponiem, kaut gan sekmīgi tiek lietotas arī neizvērsošas un nepārtrauktas šūšanas metodes.

UZMANĪBU! salāgojot vārstuli, raugieties, lai šuvju materiāls vai anatomiskās struktūras netraucētu lapiņām kustēties. Vārstuļa rotācijas spēja var palīdzēt izvairīties no reziduālas patoloģijas, kas varētu ietekmēt lapiņu kustīgumu.

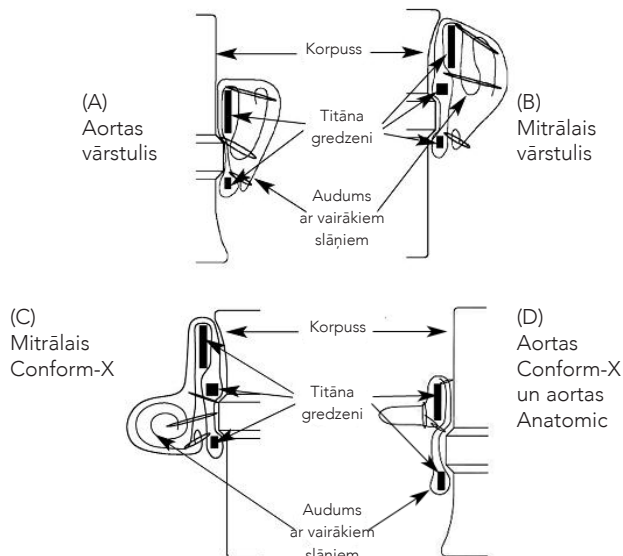
12. attēls. Supra-anulāra vārstuļa novietošana



Šuvēm ir jāšķērso šuvju uzlikšanas gredzena viduspunkts. Tas ļauj šuvju uzlikšanas gredzenam palikt mobilam un saglabāt atbilstību gredzenam. Tādā veidā no saskares ar titāna gredzeniem tiek pasargāta arī šūšanas adata, kas atrodas šuvju uzlikšanas gredzena iekšpusē (13. attēls). Lai atvieglotu šuvju uzlikšanu, var izmantot arī orientācijas atzīmes uz šuvju uzlikšanas gredzena.

UZMANĪBU! Anatomic šuvju uzlikšanas gredzena šuvēm pie trīs vārstuļu komisūrām ir jāatbilst trijām orientācijas atzīmēm uz šuvju uzlikšanas gredzena.

13. attēls. Šuvju uzlikšanas gredzens šķērsgriezumā

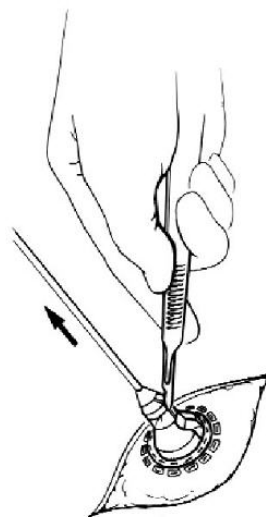


Kad visas šuves ir uzliktas, vārstulis tiek iegremdēts gredzenā un šuves tiek novilkas lejup. Aortas vārstuļiem iesaka pirmos 3 mezglus uzlikt vienādā attālumā vienu no otra un pa vidu starp komisūrām, lai stabilizētu vārstuli gredzenā. Turētājs tiek atdalīts no vārstuļa, uzmanīgi pārgriežot atlikušo šuvi, kā parādīts 14. attēlā, tad viegli paceļot vārstuļa turētāju ar rokturi prom no vārstuļa.

BRĪDINĀJUMS. NEMĒGINIET no jauna ievietot vārstuļa turētāju vārstulī, ja tas no vārstuļa ir izņemts. Aortas un mitrālajiem vārstuļiem tiek izmantoti vienvirziena vārstuļa turētāji, kas ir specifiski katram vārstuļa veidam. (2. attēls).

UZMANĪBU! šuvju mezgliem ir jābūt īsi apgrieztiem, lai nepieļautu jebkādu iespējamu traucējošu ietekmi uz lapiņu kustībām.

14. attēls. Vārstuļa turētāja izņemšana



9.6 Vārstuļa lapiņu kustību novērtēšana un vārstuļa rotācija

Lapiņu kustīguma pārbaude

Tiklīdz vārstulis atrodas vietā, ir jāpārbauda tā lapiņu kustīgums. Lai pārbaudītu lapiņu kustīgumu, ar rotatora zondi vai lapiņu zondi viegli pārvietojiet lapiņas, lai pārlicinātos, ka tās brīvi atveras un aizveras.

BRĪDINĀJUMS. lapiņu kustīgumu pārbaudiet tikai ar On-XLTi On-X lapiņu zondi vai lapiņu zondi rotatora galā.

Rotācija

Ja lapiņu kustība nenotiek brīvi, saudzīgi pagrieziet vārstuli jebkurā virzienā, līdz tas sasniedz novietojumu, kurā lapiņu kustīgums netiek traucēts.

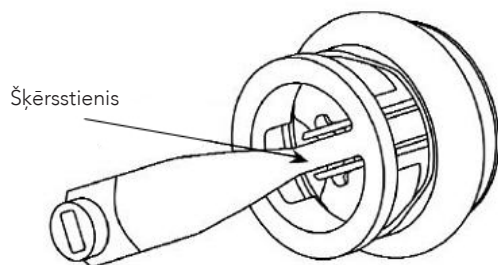
UZMANĪBU! Nemēģiniet griezt vārstuli, ja konstatējat jebkādu nozīmīgu pretestību rotācijai. Griezei, kas jāpieliek, lai grieztu vārstuli *in situ*, ir jābūt tādai pašai kā, pārbaudot rotāciju pirms implantēšanas. Ja vārstuļa griešanai nepieciešama ievērojami lielāka grieze, pārtrauciet rotāciju. Ja rotācija ir nepieciešama un to nevar veikt, izņemiet vārstuli.

Rotatoru var izmantot ar vai bez piestiprināšanas pie instrumentu roktura. Pēc nepieciešamības pievienojiet instrumentu rokturi rotatoram, izvadot instrumentu roktura uzgali spraugā rotatora roktura galā, līdz tas cieši nostiprinās vietā.

BRĪDINĀJUMS. vārstuļa griešanai *in situ* izmantojiet tikai On-XLTi On-X rotatoru. Izmantojiet tikai atbilstoša izmēra rotatoru. Nepareiza izmēra rotatora lietošanas rezultātā vārstulis var tikt bojāts.

Ar rotatora lapiņu zondi starp lapiņām un šķērsstieni pret lapiņu svārstību asi uz vārstuļa uzmanīgi ievietojiet vārstuļa rotatoru vārstulī, līdz tas viegli iegulst vietā (15. attēls).

15. attēls. Vārstuļa rotatora ievietošana



UZMANĪBU! Ievietojot rotatoru, nedrīkst sajukt pretestību. Konstatējot pretestību, apstādiniet, izņemiet un no jauna salāgojiet rotatoru pirms mēģinājuma to ievietot vēlreiz.

No jauna pārbaudiet lapiņu kustīgumu pēc rotācijas. Ja brīvu lapiņu kustīgumu nav iespējams panākt, izņemiet vārstuli.

9.7 Vārstuļa orientācija

Aortas vārstulis:

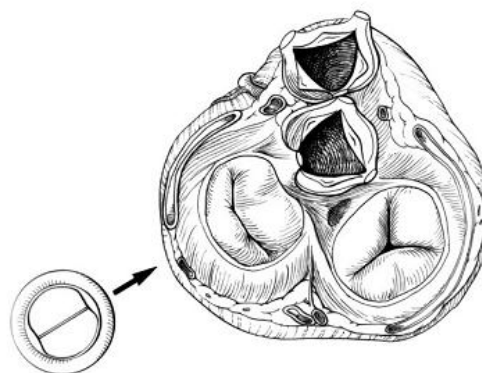
Saskaņā ar klīnisko pētījumu rezultātiem, aortas On-X sirds vārstuļa protēzēm nav prioritāra orientācijas veida attiecībā pret standarta, Conform-X vai Anatomic šuvju uzlikšanas gredzena konfigurāciju.

UZMANĪBU! tūlīt pēc implantēšanas vizuāli pārbaudiet, vai koronārās artērijas atverei nav nekādu iespējamu traucēkļu.

Mitrālais vārstulis:

saskaņā ar literatūras datiem, mitrālā vārstuļa svārstību asij ir jābūt novietotai pretēji anatomiskajam novietojumam. Skat. 16. attēlu.

16. attēls. Pretēji anatomiskajam novietojumam novietota mitrālā vārstuļa svārstību ass



Mitrālais standarta un Conform-X

10. PĒCOPERĀCIJAS INFORMĀCIJA

10.1 Magnētiskās rezonanses (MR) attēldiagnostika – saderība

*Piezīme: tālāk norādītie ar MR iegūtie dati attiecas uz visiem On-X sirds vārstuļa protēžu izmēriem un visām šuves manšēšu konfigurācijām.



Saderība ar MR:

On-X sirds vārstuļa protēze, mitrālā Conform-X sirds vārstuļa protēze ar izmēru 25-33*, ir atzīta par saderīgu ar MR, atbilstoši terminoloģijai, ko nosaka Amerikas Testēšanas un materiālu biedrība (American Society for Testing and Materials (ASTM), starptautisks standarts, mērķis: F2503-08. Standarta prakse medicīnas ierīču un citu priekšmetu marķēšanā drošības nolūkos magnētiskās rezonanses vidē. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pensilvānija.

Neklīniskā pārbaudē pierādīts, ka On-X mitrālā Conform-X sirds vārstuļa protēze ar izmēriem 25-33 ir saderīga ar MR. Pacientu ar šo ierīci tūlīt pēc ierīces ievietošanas var droši skenēt turpmāk minētajos apstākļos.

Statiskais magnētiskais lauks:

- statiskais magnētiskais lauks 3 teslas vai mazāks;
- maksimālais telpiskā gradienta magnētiskais lauks 720 gaušu/cm vai mazāks.

Ar MR saistīta uzsīšana:

neklīniskā pārbaudē On-X sirds vārstuļa protēze, mitrālā Conform-X sirds vārstuļa protēze ar izmēriem 25-33, izraisīja šādu temperatūras palielināšanos 15 minūšu MR skenēšanas laikā (t.i., uz impulsu sekvenci) ar 3 teslām (3 teslas/128 MHz, Excite, HDx, programmatūra 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR sistēma. Augstākās temperatūras izmaiņas +1,6°C.

Tādējādi ar MR saistītās uzsīšanas eksperiments ar On-X mitrālo Conform-X sirds vārstuļa protēzi ar izmēriem 25-33 pie 3 teslām, izmantojot raidīšanas/uztveršanas RF ķermeņa spoli, MR sistēma uzrādīja visa ķermeņa vidējo SAR 2,9 W/kg (t.i., saistībā ar kalorimetrijas noteikto visa ķermeņa vidējo vērtību 2,7 W/kg), norādot, ka lielākā uzsīšana, kas radusies saistībā ar šiem konkrētajiem apstākļiem, bija vienāda ar vai mazāka par +1,6°C.

Informācija par artefaktiem:

MR attēlu kvalitāte var pasliktināties, ja izpētes apgabals atrodas tieši tajā pašā zonā vai relatīvi tuvu On-X mitrālajai Conform-X sirds vārstuļa protēzei ar izmēriem 25-33. Tādēļ var būt nepieciešama MR attēlveidošanas parametru optimizācija, lai kompensētu šīs ierīces esamību.

Impulsu sekvence	Signāla atteices izmērs (mm2)	Plaknes orientācija
T1-SE	1090	Paralēli
T1-SE	686	Perpendikulāri
GRE	1478	Paralēli
GRE	1014	Perpendikulāri

10.2 Atgrieztie izstrādājumi

Pirms jebkura izstrādājuma atgriešanas nepieciešama iepriekšēja On-XLTI klientu servisa atļauja. Attiecībā uz jebkuru jautājumu par vārstuli vai tās atgriešanas atļauju, lūdzu, sazinieties ar klientu servisu.

Piešķirta licence saskaņā ar ASV patentu 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; sērijas Nr. 09/010,449 atļauts; sērijas Nr. 09/224,816 atļauts; cita veida atļaujas un patenti vēl nav saņemti.

11. PACIENTU INFORMĀCIJA

11.1 Pacientu reģistrācija

Katra vārstuļa iepakojumā ir pacienta ierakstu karte un protēzes reģistrācijas karte. On-XLTI pieprasa, lai protēzes reģistrācijas karte tiktu aizpildīta nekavējoties un, lai pasta kopija tiktu nosūtīta On-XLTI klientu servisam. Ja vārstuļa protēzes ir vairākas, lūdzu, katrai no tām aizpildiet savu karti. On-XLTI šos datus izmantos informatīviem nolūkiem un, lai atvieglotu inventāra uzskaiti slimnīcā. Visa pacienta informācija paliek stingri konfidenciāla un pacientu identificējošā informācijas atklāšana var tikt noraidīta, ja to atļauj likums.

11.2 Pacienta ierakstu karte

Pacienta ierakstu karte tiek piegādāta kopā ar protēzi. Pacientus ir jālūdz aizpildīt karti un visu laiku nēsāt to sev līdzī.

11.3 Pacientu informācijas buklets

On-XLTI nodrošina pacientam informatīvu bukletu, kuru ārsts var izvēlēties izsniegt pacientam pirms tā izrakstīšanas. Šī bukleta kopijas ir pieejamas pēc pieprasījuma pie jūsu On-XLTI tirdzniecības pārstāvja.

12. ATTEIKŠANĀS NO GARANTIJĀM

Saistībā ar iepriekš uzskaitītajiem sarežģījumiem, kas varētu rasties, izmantojot jebkuru sirds vārstuļa protēzi un iepriekš uzskaitīto bojājumu iespēju pirms, pēc protezēšanas vai tās laikā, On-XLTI garantē tikai izstrādājuma atbilstību On-XLTI standarta tehniskajiem parametriem. Nekāda cita veida garantijas attiecībā uz izstrādājuma funkcionēšanu tā lietošanas laikā On-XLTI neuzņemas, un On-XLTI nekādā veidā neuzņemas risku par šī izstrādājuma lietošanas rezultātiem. Visu risku par šī

izstrādājuma lietošanu uzņemas pircējs. On-XLTI atsakās no visām citām garantijām attiecībā uz izstrādājumu, tieši vai netieši norādītām, ieskaitot, bet neaprobežojoties ar tām, kas saistītas ar izstrādājuma pieprasījumu vai piemērotību konkrētam mērķim. On-XLTI nav atbildīga par jebkādiem tiešiem, īpašiem, izrietošiem vai netiešiem zaudējumiem, bojājumiem vai izmaksām saistībā ar šī izstrādājuma lietošanu. Nevienai personai nav atļaujas izmainīt jebkuru no šiem nosacījumiem vai piemērot On-XLTI jebkādu papildu atbildību vai garantijas saistībā ar šī izstrādājuma lietošanu.

PIELIKUMS A

Klīniskā informācija, kā to prasa FDA (ASV)

1. BLAKUSPARĀDĪBAS

Eiropas pirmspārdošanas pētījumā kopā 184 aortas On-X sirds vārstuļu protēzes tika implantētas 184 pacientiem 11 ārstniecības centros. Vidējais kontroles laiks bija 2,2 gadi (no 0 līdz 4,0 gadiem), kopējais laiks bija 411,8 pacientu gadi. Mitrālajā pozīcijā tika protezēti 229 vārstuļi 229 pacientiem 16 ārstniecības centros. Vidējais mitrālā vārstuļa kontroles laiks bija 1,8 gadi (no 0 līdz 4,5 gadiem), kopējais laiks bija 417,9 pacientu gadi.

Pacientiem ar aortas vārstuļa slimību, pētījuma laikā nāve iestājās 7 gadījumos un 2 no tiem tika klasificēti kā saistīti ar vārstuļi. Ar aortas vārstuļi saistītu nāves gadījumu cēloņi bija agrīna tromboembolija (1 pacients) un pēkšņa, neizskaidrojama nāve (1 pacients). Pacientiem ar mitrālā vārstuļa slimību, pētījuma laikā nāve iestājās 18 gadījumos un 3 no tiem tika klasificēti kā saistīti ar vārstuļi. Ar mitrālā vārstuļi saistītu nāves gadījumu cēloņi bija agrīna, nekontrolējama asiņošana (1 pacients) un pēkšņa, neizskaidrojama nāve (2 pacienti).

1.1 Novērotās blakusparādības

Klīniskā pētījuma laikā konstatētās blakusparādības ir uzskaitītas 3. un 4. tabulā.

2. KLĪNISKIE PĒTĪJUMI

2.1 Pirmspārdošanas pētījumi

On-X sirds vārstuļu protēžu pirmspārdošanas klīniskie pētījumi tika veikti, lai pētītu vārstuļu drošību un efektivitāti, protezējot aortas un mitrālā vārstuļi. Pacienti, kuriem nepieciešama izolēta aortas vārstuļa protezēšana, laikā no 1996. līdz 2000. gadam 11 ārstniecības centros tika iekļauti starptautiskā daudzcentru perspektīvā nerandomizētā pētījumā ar retrospektīvu kontroli. Pacienti, kuriem nepieciešama izolēta mitrālā vārstuļa protezēšana, laikā no 1996. līdz 2001. gadam 16 ārstniecības centros tika iekļauti starptautiskā daudzcentru perspektīvā nerandomizētā pētījumā ar retrospektīvu kontroli.

aortas vārstuļa kohortas pētījumā tika iekļauti 184 pacienti (121 vīrietis, 63 sievietes) vecumā no 20 līdz 80 gadiem (vidējais vecums – 60,2 gadi). Kumulatīvā kontrole dinamiskā bija 411,8 pacientu gadi ar vidējo kontroles periodu 2,2 gadi (SD = 0,8 gadi, diapazons = 0 līdz 4,0 gadi). Mitrālā vārstuļa kohortas pētījumā tika iekļauti 229 pacienti (86 vīrieši, 143 sievietes) vecumā no 21 līdz 78 gadiem (vidējais vecums – 59,2 gadi). Kumulatīvā kontrole dinamiskā bija 417,9 pacientu gadi ar vidējo kontroles periodu 1,8 gadi (SD = 1,3 gadi, diapazons = no 0 līdz 4,5 gadiem). 5. un 6. tabulā ir parādīti preoperatīvie un pēcoperācijas pacientu demogrāfiskie dati. 1. diagrammā ir parādīts pacientu ar protezētiem vārstuļiem skaits attiecībā pret kontroles ilgumu. 7. tabulā ir parādīta informācija par protēzēm pēc vārstuļa izmēra, ieskaitot pacientu, kuriem veikta protezēšana, skaitu un pacientu gadu skaitu.

Drošības raksturlielumi, kas tika konstatēti pētījumos, bija komplikācijas; noteiktu komplikāciju apstiprināšanai vai noliegšanai tika izmantotas asins analīzes. Drošības rezultāti ir uzskaitīti 3. un 4. tabulā. Efektivitātes rādītāji bija saskaņā ar Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikāciju un ehokardiogrāfiskajiem novērtējumiem. NYHA un asins analīžu dati tika iegūti preoperatīvi, intraoperatīvi un postoperatīvi no 3. līdz 6. mēnesim, pēc viena gada un pēc tam reizi gadā. Hemodinamiskie dati tika iegūti, izrakstot pacientu un pēc viena gada. 8. un 9. tabulā ir parādīti šie efektivitātes rezultāti.

2.2 Zemākas mērķa antikoagulācijas pēcpārdošanas pētījums

Perspektīvs, randomizēts On-X antikoagulācijas klīniskais pētījums (PROACT) bija paredzēts, lai izvērtētu, vai ir droši un efektīvi piemērot pacientiem, kuriem ir implantēta On-X sirds vārstuļu protēze, mazāk agresīvu antikoagulantu terapiju par to, ko pašlaik iesaka Amerikas Kardioloģijas kolēģijas/Amerikas Sirds asociācijas (ACC/AHA) vai Amerikas Krūšu kurvja slimību ārstu kolēģijas (ACCP) vadlīnijās pacientiem, kuriem ir implantēta divlapiņu mehāniskā vārstuļa protēze. Pirmais kohorta pētījums, apkopojot iekļaušanu un analīzi, tika izmantots, lai salīdzinātu standarta antikoagulantu terapiju ar starptautiskās normalizētās attiecības (INR) mērķi no 1,5 līdz 2,0 augsta riska pacientiem, kuriem nepieciešama aortas vārstuļa protezēšana (AVR).

Pētījuma plāns un pacientu atlase

PROACT pētījuma ar augsta riska AVR metodi mērķis bija perspektīvs, randomizēts, nemaskēts, kontrolēts pētījums, kurā tika salīdzināti rezultāti pēc AVR ar On-X vārstuļi. Tas bija daudzcentru pētījums, kurā tika ietverti 36 ārstniecības centri Ziemeļamerikā, no kuriem 35 ārstniecības centri atradās Amerikas Savienotajās Valstīs un 1 ārstniecības centrs – Kanādā. Kopā šajā kohortā pētījumā tika iekļauti 425 AVR pacienti ar augstu vārstuļu trombozes un tromboembolijas risku. Reģistrēšana

sākās 2006. gada jūnijā un tika slēgta augsta riska AVR grupai 2009. gada oktobrī. Šajā ziņojumā bija pieejami pētījuma dati līdz 2014. gada 1. septembrim. Galvenie galapunkti bija vārstu trombozes, tromboembolijas, asiņošanas, atkārtotas operācijas, eksplantācijas un visu cēloņu un ar vārstuļiem saistītas mirstības biežums, kā noteikts Torakālās ķirurģijas biedrības/Amerikas Torakālās ķirurģijas asociācijas (STS/AATS) vārstuļū pētījumu vadlīnijās. Bija jāvērtē 2 grupu līdzvērtīgums, izmantojot vārstuļū trombozes, tromboembolijas un asiņošanas biežuma salikumu, un līdzvērtīguma sliekšni 1,5% (absolūts). Parauga izmēra vērtējums tika noteikts, izmantojot vienpusēju rādītāju testu ar I tipa kļūdu 0,05 un 80% statistisko jaudu, lai pārbaudītu līdzvērtīguma hipotēzi.

Pacientu iekļaušanas kritēriji

Pacientu iekļaušanas kritēriji bija šādi:

1. Pacienti ar klīnisku izolētas AVR indikāciju
2. Pacienti šādā stāvoklī, kas ierindo pacientu "augsta riska" grupā: hroniska priekškambaru fibrilācija, kreisā kambara izviedes frakcija < 30%, palielināts kreisais priekškambaris > 50 mm diametrā, spontāni ehokardiogrāfiski kontrasti kreisajā priekškambarī, patoloģiskas asinsvadu iezīmes, neiroloģiski sarežģījumi, hiperkoagulācija (definēta zemāk), kreisā vai labā kambara aneirisma, trombocītu reakcijas uz aspirīnu vai klopidogrelu nepietiekamība, kā arī sievietes, kas saņem estrogēnus aizvietojošu terapiju.
3. Tika pieļauta līdztekus notiekoša sirds ķirurģija, ietverot koronārās artērijas šuntēšanu, mitrālā vai trikuspidālā vārstuļa korekciju, augšupejošās aortas protezēšanu un Mazē procedūru
4. Pieauguši pacienti (vismaz 18 gadus veci)

Pacientu izslēgšanas kritēriji

Galvenie pacientu izslēgšanas kritēriji bija šādi:

1. Labās puses vārstuļa protezēšana
2. Dubultā (aortas un mitrālā) vārstuļū protezēšana
3. Pacienti ar aktīvu endokardītu implantēšanas laikā
4. Iepriekš apstiprināts vai iespējams tromboembolijas gadījums vai tromboflebīts, kas noticis vai ir risinājuma stadijā pēdējā gada laikā pirms iekļaušanas pētījumā
5. Pacienti, kuri atrodas ārkārtas situācijā

Hiperkoagulācija AVR pacientiem tika noteikta ar šādām asins analīzēm, kas veiktas pirms operācijas un pirms varfarīna terapijas uzsākšanas: rezistence pret aktivēto proteīnu C (faktora V Leidena mutācija), protrombīna mutācija, antitrombīna III aktivitāte, proteīna C aktivitāte, proteīna S aktivitāte, VIII faktora aktivitāte un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns. Rezistence pret aspirīnu vai klopidogrelu AVR pacientiem tika noteikta no klīniskajiem laboratorijas testu rezultātiem: 11-dehidro-

tromboksāns B2 urīnā (vēlāk mainījās uz tromboksānu A2 asinīs) aspirīnam un P2Y12 inhibitora klopidogrelam.

Randomizācija izmeklējamā un kontroles grupā

Visi pacienti pirmajos 3 mēnešos pēc operācijas saņēma ikdienas varfarīna devu ar mērķa INR no 2,0 līdz 3,0, kā arī aspirīnu 81 mg dienā. 90 dienas pēc operācijas tika veikta randomizācija, izmantojot standarta randomizācijas Mersenne Twister algoritmu un tiešsaistes randomizācijas moduli.

Izmeklējamā grupa: pirmajos 3 mēnešos pēc operācijas tika izmantots varfarīns ar mērķa INR no 2,0 līdz 3,0 un aspirīns 81 mg/dienā. Pēc 3 mēnešiem varfarīna deva tika samazināta līdz mērķa INR no 1,5 līdz 2,0, un aspirīns tika dots 81 mg/dienā.

Kontroles grupa: pēc operācijas visa pētījuma perioda laikā tika izmantots varfarīns ar mērķa INR no 2,0 līdz 3,0 un aspirīns 81 mg/dienā.

Jebkuram pacientam izmeklējamā grupā, kuram tika konstatēts tromboembolijas gadījums, tika piemērota standarta antikoagulācijas terapija (INR, 2,0 - 3,0 plus aspirīns 81 mg/dienā), lai gan šādi pacienti palika izmeklējamā grupā kā "ar nolūku ārstēt" (ITT).

Galvenie galarezultāti

Galvenie galarezultāti ietvēra spēcīgas asiņošanas gadījumus, nelielas asiņošanas gadījumus, tranzitoru išēmisku lēkmi (TIL), išēmisku insultu, perifēru tromboemboliju, vārstuļū trombozi, šo gadījumu kombināciju, atkārtotu operāciju, eksplantāciju un visu cēloņu izraisītu un ar vārstuļiem saistītu mirstību.

Sekundārie galarezultāti

Sekundārie galarezultāti ietvēra endokardītu, hemolīzi, hemolītisko anēmiju, perivalvulāru ekstravazāciju, strukturālus un nestrukturālus traucējumus, pēcoperācijas Ņujorkas Sirds asociācijas funkcionālo klasi un ehokardiogrāfiski vērtētu hemodinamiku (maksimālais gradients, vidējais gradients, efektīvais atveres laukums un vārstuļa regurgitācija).

Novērošanas plāns

Pacienti tika novēroti, veicot personīgas vizītes pētījuma veikšanas vietās 3 mēnešus, 6 mēnešus un 1 gadu pēc operācijas un pēc tam reizi gadā no 2 līdz 5 un tāpat 8 gadus pēc operācijas, lai uzkrātu FDA noteiktos nepieciešamos 800 pacientu novērošanas gadus. Šo vizīšu laikā tika veikta elektrokardiogrāfija vai ehokardiogrāfija, kā nepieciešams atbilstoši protokolam un klīniskajām indikācijām. Visi pacienti, kuriem tika saglabāta varfarīna terapija, tika novēroti, izmantojot iknedēļas INR izmeklēšanu mājās pa centrāles tālruni vai ar tiešsaistes datubāzes palīdzību. Novērošanas periods ilga līdz 2014. gada 1. septembrim un tika pabeigts 98 % pacientu.

INR pārvaldība

Visi pacienti pēc randomizācijas saņēma mājās INR monitoru. INR kontrole tika veikta, izmantojot iknedēļas izmeklēšanu mājās, ar varfarīna devu regulēšanu, ko veica klīnikās, lai samazinātu INR mainību un palielinātu laiku INR mērķa diapazonā. Atbilstība novērošanai mājās tika noteikta pēc ikmēneša veikto pārbažu biežuma.

Statistiskā analīze

Aprakstošā statistika, ietverot vidējās un standarta novirzes, tika paziņota skaitliskos rādītājos. Agrīnas blakusparādības bija tādas, kas radās pirms randomizācijas un tika aprēķinātas procentuāli. Vēlīni (pēc-randomizācijas) linearizētas blakusparādību proporcijas %/pacientu gads tika aprēķinātas, balstoties uz izlasi drošības novērtēšanai, ietverot visus pacientus, kuri ir saņēmuši vismaz 1 pētījuma zāļu devu. Kaplāna-Meijera dzīvildzes tabulas liknes tika aprēķinātas laikam līdz notikuma datumam, no randomizācijas brīža līdz pirmajam notikumam. Analīzes tika veiktas, izmantojot Statistiskās analīzes sistēmas statistisko programmatūru, versiju 9.2 (SAS institūts, Cary, Ņujorka).

REZULTĀTI

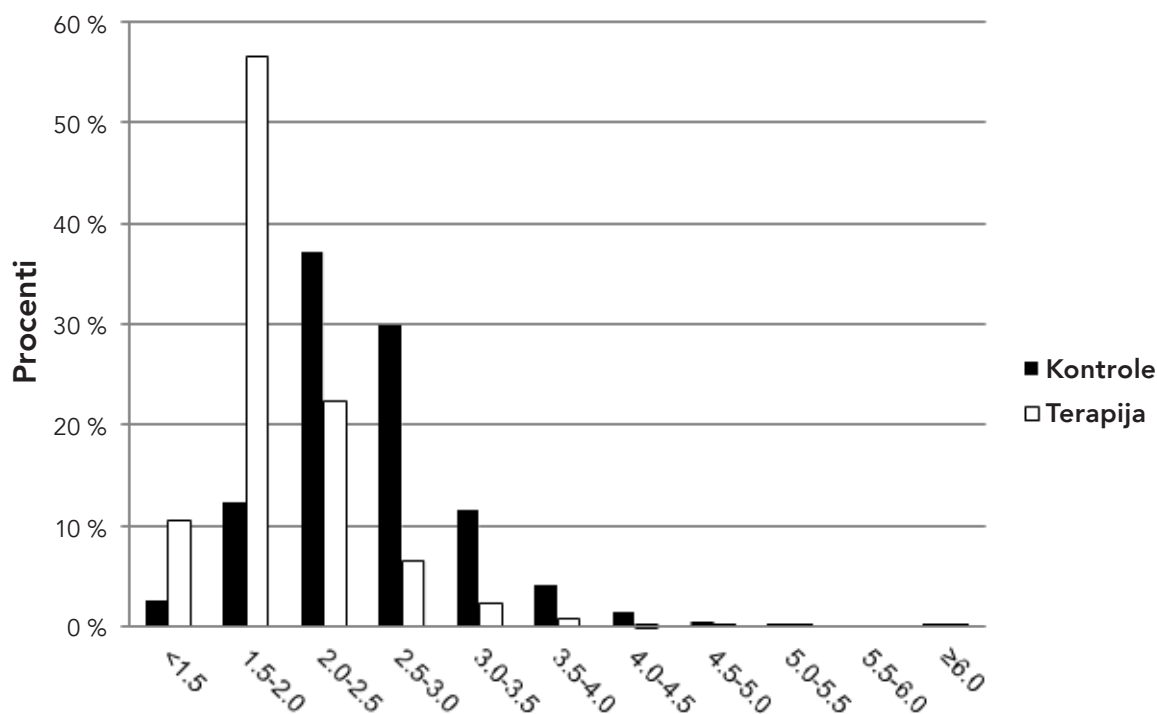
No 2006. gada jūnija līdz 2009. gada oktobrim 425 pacienti tika iesaistīti PROACT pētījumā ar augsta riska AVR metodi. No šiem 425 pacientiem pēc 3 pēcoperācijas mēnešiem 185 tika randomizēti izmeklējamā grupā un 190 tika randomizēti kontroles grupā. Novērošanas periods vidēji ilga 3,82 gadus līdz 2014. gada 1. septembrim (878,6 pacientu gadi kontroles grupai un 766,2 pacientu gadi izmeklējamai grupai). Atlikušie 50 pacienti tika izslēgti no pētījuma pirms randomizācijas šādu iemeslu dēļ: nāve (n

= 8), izslēgšana protokolā minētu blakusparādību dēļ (n = 10), veikta cita operācija vai operācija nav veikta (n = 14), atsaucis pacients vai ārsts (n = 11), izslēgšana protokola kritēriju dēļ (n = 3), eksplantācija (n = 1) un pārtraukta kontrole (n = 3). Vidējais vecums operācijas veikšanas laikā bija $55,8 \pm 12,0$ gadi (diapazons 22 - 85) kontroles grupai un $54,1 \pm 13,0$ gadi (diapazons 20 - 83) izmeklējamai grupai (p = .187). Kontroles un izmeklējamā grupā 81 % un 80 % no pacientiem bija vīrieši, attiecīgi (p = .898).

2 grupu salīdzinājums iedzimtu vārstuļa patoloģisku pazīmju, vārstuļa bojājumu, pirmsoperācijas Ņujorkas Sirds asociācijas funkcionālās klasifikācijas, klīnisko riska faktoru un netipisku laboratorijas pārbaudes rezultātu ziņā ir norādīts 10.tabulā. Netika atklātas statistiski būtiskas atšķirības.

Pacienti tika uzskatīti par minimāli atbilstošiem, ja viņu pārbažu biežums bija vismaz divas reizes mēnesī, aptuveni divreiz biežāk nekā ierasta INR uzraudzība poliklīnikā. Pacienti tika uzskatīti par pilnīgi atbilstošiem, ja viņu pārbažu biežums bija 2-3 reizes mēnesī. Veicot ideālu novērošanu mājās, rezultātā būtu jāiegūst 7 dienu vidējais intervāls starp pārbaudēm. Šajā pētījumā vidējais intervāls starp pārbaudēm bija 9 dienas abās grupās. Vairāk nekā 80 % no pacientiem bija minimāli atbilstoši novērošanas procedūru veikšanai mājās, > 20 % bija ideāli atbilstoši un 96 % no visiem pacientiem vismaz vienu reizi mēģināja veikt pārbaudi mājās. Visbeidzot, 4 % no pacientiem atteicās no INR novērošanas mājās un viņus novēroja vietējie ārsti vizītēs klīnikā. Vidējais INR bija $1,89 \pm 0,49$ (mediāna 1,80) izmeklējamiem pacientiem (mērķis 1,5 - 2,0) un $2,50 \pm 0,63$ (mediāna 2,40) kontroles pacientiem (mērķis 2,0 - 3,0).

17. attēls. INR sadalījums



17. attēlā ir parādīts INR mērījumu sadalījums pa grupām, demonstrējot zemākos INR līmeņus, kas uzturēti izmeklējamā grupā. INR mērījumu procentuālā attiecība mērķa diapazonā bija 64,1 % izmeklējamai grupai un 70,4 % kontroles grupai. Izmeklējamās grupas diapazona iekšējā procentuālā attiecība bija vienāda ar kontroles grupas attiecību, neskatoties uz šaurāku mērķa diapazonu. INR vidējā vērtība un mediāna abām grupām atradās mērķa diapazona ietvaros. Rādījumu > 3,0 vai < 1,5 procentuālā attiecība bija attiecīgi 17,3 % kontroles grupā un 13,5 % izmeklējamā grupā.

Galveno galapunktu rezultātu gadījumi ir norādīti 11. tabulā. Linearizētie vēlino blakusparādību rādītāji parādīja, ka izmeklējamā grupā blakusparādības bija retākas spēcīgas un nelielas asiņošanas ziņā.

Trombotisko gadījumu rādītāji 2 grupās bija vienādi. Asiņošanas gadījumu atšķirība starp 2 grupām ievērojami bija izmeklējamās grupas labā. Arī mirstības rādītāji 2 grupās bija vienādi; citu 11. tabulā neminētu sekundāru ar vārstuļiem saistītu gadījumu rādītāji visi bija < 1 %/pacientu gads, un arī tie 2 grupās bija vienādi.

Pirms randomizācijas 4 pacienti nomira pirmajās 30 dienās un vēl 4 nomira starp 30. un 90. dienu. 4 agrīnās nāves gadījumus izraisīja kardiogēnais šoks, vairāku orgānu disfunkcija, biventrikulāra mazspēja un ateroembolijas izraisīta nieru mazspēja; visi nāves gadījumi notika 2 dienu laikā pēc operācijas. 4 nāves gadījumi, kas notika 30. līdz 90. dienā pēc operācijas, bija pēkšņa nāve nezināma cēloņa dēļ, protēžu vārstuļu endokardīts, smadzeņu hemorāģija un aritmija.

Pēc randomizācijas pēkšņas nāves biežums bija vienāds abās grupās (3 katrā grupā). Kontroles grupā tika novēroti 3 pēkšņas sirds apstāšanās gadījumi, izmeklējamā grupā - neviens. Ar vārstuli saistīti nāves gadījumi ietvēra 2 smadzeņu asiņošanas gadījumus un 1 asiņošanas gadījumu no kuņģa - zarnu trakta kontroles grupā un 1 išēmisku insultu, kā arī 1 smadzeņu asiņošanas gadījumu izmeklējamā grupā. Pārējos vēlīnos nāves gadījumus neatkarīgā lēmumā atzina par ar vārstuli nesaistītiem un katrā grupā tādi bija 7.

Kvalitatīvā atkārtotu operāciju un eksplantu izvērtēšanā konstatēja, ka atkārtotu operāciju un eksplantu veidi un cēloņi 2 grupās bija vienādi. Pirms randomizācijas izplatītākā ķirurģiskā procedūra bija resternotomija perioperatīvās asiņošanas dēļ, kas notika 22 reizes (5,2 % no 425 pacientiem jeb aptuveni vienai pusei no visiem perioperatīvās asiņošanas gadījumiem). Jauna elektrokardiostimulatora ievietošana 14 dienu laikā bija otrā izplatītākā procedūra, un tā tika veikta 19 pacientiem (4,5 % no 425 pacientiem). Citas agrīnas procedūras tika veiktas asiņošanas, protēžu vārstuļu endokardīta, krūšu kaula drenu ievietošanas un slēptas grūtniecības dēļ; katrs gadījums notika vienu reizi. Pēc randomizācijas ar vārstuli saistītas atkārtotas operācijas attiecās uz protēžu vārstuļu endokardītu, perivalvulāru ekstravazāciju, trombozi, perifēru

trombektomiju, asiņošanu un sirds transplantāciju. Kopā pēc-randomizācijas atkārtotu operāciju rādītājs bija 0,46 %/pacienta gads kontroles grupai un 0,91 %/pacienta gads izmeklējamai grupai, un eksplantu rādītājs bija 0,34 % kontroles grupā un 0,91 % izmeklējamā grupā. Atkārtotu operāciju un eksplantu veidi un skaits abās grupās ir vienāds.

TIL tika definēta kā neiroloģisks deficīts, kas ilga ≤ 3 dienas. Septiņas (7) TIL notika kontroles grupā, vidējais ilgums bija 1,6 dienas, un 11 izmeklējamā grupā, ar vidējo ilgumu 1 diena. Tie izpaudās kā īslaicīgs aklums, nejutīgums, vājums vai durstīga sajūta pacientiem, kuru datortomogrāfijas vai magnētiskās rezonanses skenēšana neuzrādīja asinsrites traucējumus vai jaunu smadzeņu infarktu. Septiņi (7) išēmiski insulti notika kontroles grupā un 6 – izmeklējamā grupā. No tiem 3 gan kontroles, gan izmeklējamā grupā tika novērsti 3 dienu laikā, bet dator-tomogrāfijas un magnētiskās rezonanses rezultāti bija pozitīvi. Četri (4) kontroles grupas pacienti un 2 izmeklējamās grupas pacienti cieta no pastāvīga neiroloģiskā deficīta, un 1 izmeklējamās grupas pacients nomira no insulta otrajā dienā pēc operācijas. Neiroloģiskas tromboembolijas gadījumi 2 grupās bija vienādi, kā parādīts 11. tabulā.

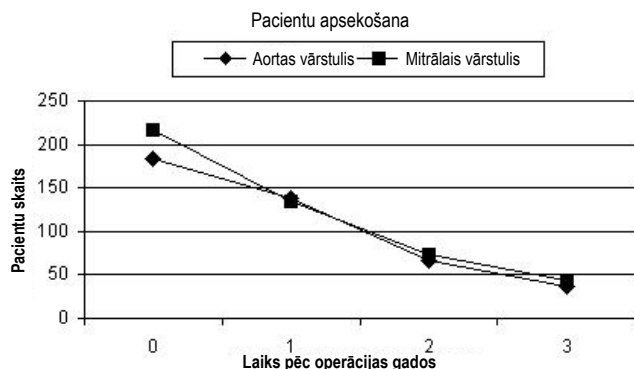
Vārstuļu tromboze bija kvalitatīvi atšķirīga no tromboembolijas tādā ziņā, ka visi 4 vārstuļu trombozes gadījumi notika pacientiem, kuri, neievērojot ārstu norādījumus, bija pārtraukuši lietot varfarīnu. Šie gadījumi tika novērsti, veicot vārstuļa eksplantāciju (1 kontroles grupā un 1 izmeklējamā grupā), 1 trombektomiju un 1 spontānu risinājumu, atkārtoti nozīmējot varfarīnu. Visi 4 pacienti atlaba.

No galvenajiem galapunktu gadījumiem kontroles un izmeklējamā grupā kopā, 46 bija spēcīgas asiņošanas gadījumi, 44 – nelielas asiņošanas gadījumi, 13 – išēmiski insulti un 18 – TIL. Spēcīgas asiņošanas gadījumi tika sīkāk klasificēti 5 smadzeņu asiņošanas gadījumos, 27 asiņošanas no kuņģa un zarnu trakta gadījumos, 3 hematomu, 2 deguna asiņošanas un 9 citos asiņošanas gadījumos. Smadzeņu asiņošanas rezultātā tika izraisīti 3 nāves un 2 pastāvīga neiroloģiska deficīta gadījumi. Išēmiska insulta rezultātā tika izraisīts 1 nāves un 6 pastāvīga neiroloģiska deficīta gadījumi; 6 pacienti pilnīgi atlaba < 3 dienās. 11. tabulā asiņošanas un smadzeņu komplikāciju gadījumi ir sadalīti atbilstoši kontroles grupai un izmeklējamajai grupai.

Lai pārbaudītu pētījuma hipotēzes, tika veiktas līdzvērtīguma analīzes; tās ir parādītas 12. tabulā. Šajās analīzēs ir konstatēts, ka izmeklējamā grupa ir līdzvērtīga kontroles grupai ar piemēroto līdzvērtīguma sliekšni 1,5 %. Atbilstoši protokolam bija nepieciešami arī salīdzinājumi ar objektīvajiem snieguma kritērijiem (OSK), un tie ir parādīti 13. tabulā. Pētījums tiek uzskatīts par veiksmīgu, ja OSK gadījumu biežums ir par divām reizēm mazāks nekā attiecīgais OSK, ko var redzēt tabulā.

1. diagramma. Pacientu kontrole dinamiskā laikā

Pacienti ar aortas vārstuļa implantu N = 184,
Kumulatīvā kontrole dinamiskā = 411,8 pacientu gadi
Pacienti ar mitrālā implantu N = 229,
Kumulatīvā kontrole dinamiskā = 417,9 pacientu gadi



Pacienti, kuriem veikta kontrole dinamiskā		Izrakstītie pacienti	1 gadus pēc operācijas	2 gadus pēc operācijas	3 gadus pēc operācijas
		Aortas vārstulis	184	138	66
Mitrālais vārstulis	216	134	74	44	

3. tabula. Pēc aortas vārstuļa protezēšanas konstatēto blakusparādību biežums¹

Visi pacienti, kuriem veikta protezēšana; N = 184, kumulatīvā kontrole dinamiskā = 411,8 pacientu gadi

Komplikācija	Agrīnie notikumi		Vēlīnie notikumi ²		Bez blakusparādībām ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pacientu gadi	1 gadu pēc operācijas (n = 138)	3 gadus pēc operācijas (n = 37)
Mirstība (visi)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mirstība (saistībā ar vārstuli)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endokardīts	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Eksplantācija	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemorāģe⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorāģija ⁶ (viss)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorāģija (izteikta)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Perivalvulāra ekstravazācija (visas)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Perivalvulāra ekstravazācija (izteiktas)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]
Nestrukturāla vārstuļa disfunkcija	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]
Atkārtota operācija (saistībā ar vārstuli)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Strukturāla vārstuļa disfunkcija	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]
Trombembolija	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Tromboze	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]

Piezīmes:

- Datos nav iekļauti rezultāti pacientiem ar dubultu vārstuļu protezēšanu.
- Vēlīnie notikumi tika aprēķināti kā linearizētas proporcijas, pamatojoties uz kopējiem pacientu gadiem.
- Notikumu neesamība tika aprēķināta, pamatojoties uz Kaplāna - Meijera metodi. SE = standarta kļūda.
- n = pacientu skaits katrā kategorijā; N = kopējais pacientu skaits pētījumā.
- Asins pētījumos, kas tika veikti centrālajā laboratorijā, tika konstatēts, ka vārstulis izraisa zema līmeņa pilnībā kompensētu hemolīzi, ko raksturo SLDH pieaugums ar vidējo vērtību normas diapazonā, haptoglobīna līmeņa samazināšanos zem normas 69% pacientu aortas vārstuļu protezēšanā (AVR) un 65% pacientu mitrālo vārstuļu protezēšanā (MVR) pacientu 1 gadu pēc protezēšanas un visas citas analizējamās vielas normas līmenī.
- Tika ziņots par antikoagulantu lietošanu. Starptautiskās normalizētās attiecības mērķa robeža pacientiem pēc aortas vārstuļa protezēšanas bija 2,5-3,5, pacientiem pēc mitrālā vārstuļa protezēšanas – 3,0-4,5.

4. tabula. Pēc mitrālā vārstuļa protezēšanas konstatēto blakusparādību biežums¹

Visi pacienti, kuriem veikta protezēšana; N = 229, kumulatīvā kontrole dinamikā = 417,9 pacientu gadi

Komplikācija	Agrīnie notikumi		Vēlīnie notikumi ²		Bez blakusparādībām ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pacientu gadi	1 gadu pēc operācijas (n = 134)	3 gadus pēc operācijas (n = 44)
Mirstība (visi)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mirstība (saistībā ar vārstuļi)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endokardīts	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Eksplantācija	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemolīze⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorāģija ⁶ (viss)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorāģija (izteikta)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Perivalvulāra ekstravazācija (visas)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Perivalvulāra ekstravazācija (izteiktas)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Nestrukturāla vārstuļa disfunkcija	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Atkārtota operācija (saistībā ar vārstuļi)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Strukturāla vārstuļa disfunkcija	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]
Trombembolija	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Tromboze	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0% [0]	100,0% [0]

Piezīmes:

- Datos nav iekļauti rezultāti pacientiem ar dubultu vārstuļu protezēšanu.
- Vēlīnie notikumi tika aprēķināti kā linearizētas proporcijas, pamatojoties uz kopējiem pacientu gadiem.
- Notikumu neesamība tika aprēķināta, pamatojoties uz Kaplāna - Meijera metodi. SE = standarta kļūda.
- n = pacientu skaits katrā kategorijā; N = kopējais pacientu skaits pētījumā.
- Asins pētījumos, kas tika veikti centrālajā laboratorijā, tika konstatēts, ka vārstuļis izraisa zema līmeņa pilnībā kompensētu hemolīzi, ko raksturo SLDH pieaugums ar vidējo vērtību normas diapazonā, haptoglobīna līmeņa samazināšanos zem normas 69% pacientu aortas vārstuļu protezēšanā (AVR) un 65% pacientu mitrālo vārstuļu protezēšanā pacientu 1 gadu pēc protezēšanas un visas citas analizējamās vielas normas līmeni.
- Tika ziņots par antikoagulantu lietošanu. Starptautiskās normalizētās attiecības mērķa robeža pacientiem pēc aortas vārstuļa protezēšanas bija 2,5-3,5, pacientiem pēc mitrālā vārstuļa protezēšanas – 3,0-4,5.

5. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji pirms vārstuļa**protezēšanas****Pacientu demogrāfiskie rādītāji pirms aortas vārstuļa protezēšanas**

Visi protezētie pacienti, N = 184,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 411,8 pacientu gadi

Pacientu raksturojums	N	% (n/N) ¹
Vecums implantēšanas laikā gados	60,2 ± 8,4	
Dzimums:		
• Vīrieši	121	65,8 %
• Sievietes	63	34,2 %
NYHA klasifikācija:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Nav zināma	0	0,0 %
Vārstuļa bojājums:		
• Stenoze	86	46,7 %
• Nepietiekamība	39	21,2 %
• Kombinēts	59	32,1 %
• Cits	0	0 %

Piezīmes: 1. n = pacientu skaits katrā kategorijā; N = kopējais pacientu skaits pētījumā.

Pacientu demogrāfiskie rādītāji pirms mitrālā vārstuļa protezēšanas

Visi protezētie pacienti, N = 229,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 417,9 pacientu gadi

Pacientu raksturojums	N	% (n/N) ¹
Vecums implantēšanas laikā gados	59,2 ± 10,6	
Dzimums:		
• Vīrieši	86	37,6 %
• Sievietes	143	62,4 %
NYHA klasifikācija:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Nav zināma	4	1,7 %
Vārstuļa bojājums:		
• Stenoze	29	12,7 %
• Nepietiekamība	111	48,5 %
• Kombinēts	87	38,0 %
• Cits	2	0,9 %

Piezīmes: 1. n = pacientu skaits katrā kategorijā; N = kopējais pacientu skaits pētījumā.

6. tabula. Operatīvie pacientu demogrāfiskie dati¹

Operatīvie demogrāfiskie dati pacientiem, kuriem veikta aortas vārstuļa protezēšana

Visi protezētie pacienti, N = 184,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 411,8 pacientu gadi

Mainīgie lielumi	Kategorija ¹	n	% (n/N) ²	
Etioloģija ³	Kalcinācija	92	50,0 %	
	Deģeneratīvas izmaiņas	51	27,7 %	
	Reimatisks izmaiņas	24	13,0 %	
	Iedzimta patoloģija	18	9,8 %	
	Endokardīts	8	4,4 %	
	Protezētā vārstuļa disfunkcija	0	0,0 %	
	Citi iemesli	6	3,3 %	
Vienlaikus veiktās procedūras ³	Nav veiktas	141	76,7 %	
	Koronārās artērijas šuntēšana	21	11,4 %	
	Miotomija	10	5,4 %	
	Mitrālā vārstuļa korekcija	5	2,7 %	
	Aortas vārstuļa korekcija vai protezēšana	4	2,2 %	
	Trikuspidālā vārstuļa korekcija	1	0,5 %	
	Muskuļu kultiņa izveide	1	0,5 %	
	Trikuspidālā vārstuļa protezēšana	0	0,0 %	
	Anuloplastijas gredzena eksplantēšana	0	0,0 %	
	Mazē procedūra	0	0,0 %	
	Ātriju piedēkļa slēgšana	0	0,0 %	
	Kambaru aneirismas korekcija	0	0,0 %	
	Citi iemesli	0	0,0 %	
Iepriekš esošas patoloģijas ³	Sistēmiska hipertensija	90	48,9 %	
	Hiperlipidēmija	83	45,1 %	
	Stenokardija	42	22,8 %	
	Koronārā sirds slimība	42	22,8 %	
	Cukura diabēts	33	17,9 %	
	Priekškambaru aritmijas	25	13,6 %	
	Kreisā kambara disfunkcija	23	12,5 %	
	Sastrēguma sirds mazspēja	22	12,0 %	
	Miokarda infarkts	12	6,5 %	
	Akūtas cerebrovaskulāras patoloģijas	10	5,4 %	
	Miega artēriju slimība	7	3,8 %	
	Endokardīts	4	2,2 %	
	Kardiomiopātija	3	1,6 %	
	Elektrokardiostimulatora implantācija	2	1,1 %	
	Koronārās artērijas šuntēšana	1	0,5 %	
	Iepriekšēja aortas vārstuļa protezēšana	1	0,5 %	
	Iepriekšēja mitrālā vārstuļa protezēšana	0	0,0 %	
	Citi iemesli	27	14,8 %	
	Vārstuļa izmērs	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 %	

Operatīvie demogrāfiskie dati pacientiem, kuriem veikta mitrālā vārstuļa protezēšana

Visi protezētie pacienti, N = 229,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 417,9 pacientu gadi

Mainīgie lielumi	Kategorija ¹	N	% (n/N) ²	
Etioloģija ³	Reimatisks izmaiņas	86	37,6 %	
	Deģeneratīvas izmaiņas	62	27,1 %	
	Kalcinācija	36	15,7 %	
	Endokardīts	16	7,0 %	
	Protezētā vārstuļa disfunkcija	6	2,6 %	
	Iedzimta patoloģija	4	1,8 %	
	Citi iemesli	38	16,6 %	
	Vienlaikus veiktās procedūras ³	Nav veiktas	130	56,8 %
		Koronārās artērijas šuntēšana	44	19,2 %
		Trikuspidālā vārstuļa korekcija	22	9,6 %
Ātriju piedēkļa slēgšana		12	5,2 %	
Mitrālā vārstuļa korekcija		12	5,2 %	
Mazē procedūra		12	5,2 %	
Starpšienas defekta slēgšana		8	3,5 %	
Kambaru aneirismas korekcija		3	1,3 %	
Muskularizācija		2	0,9 %	
Trikuspidālā vārstuļa protezēšana		1	0,4 %	
Anuloplastijas gredzena eksplantēšana		1	0,4 %	
Iepriekš esošas patoloģijas ³	Priekškambaru aritmijas	137	59,3 %	
	Pulmonāla hipertensija	108	46,8 %	
	Sistēmiska hipertensija	88	38,1 %	
	Hiperlipidēmija	88	38,1 %	
	Sastrēguma sirds mazspēja	80	34,6 %	
	Citi iemesli	77	33,3 %	
	Koronārā sirds slimība	67	29,0 %	
	Cigarešu smēķēšana	64	27,7 %	
	Kreisā kambara disfunkcija	47	20,4 %	
	Akūtas cerebrovaskulāras patoloģijas	43	18,6 %	
	Cukura diabēts	40	17,3 %	
	Stenokardija	38	16,4 %	
	Miokarda infarkts	30	13,0 %	
	Hipertireoze	27	11,7 %	
	Hroniska obstruējoša plaušu saslimšana	25	10,8 %	
	Endokardīts	18	7,8 %	
	Čūla kuņģa - zarnu traktā	18	7,8 %	
	Hroniska nieru mazspēja	13	5,6 %	
	Miega artēriju slimība	12	5,2 %	
	Koronārās artērijas šuntēšana	10	4,4 %	
Vēzis	10	4,4 %		
Iepriekšēja mitrālā vārstuļa protezēšana	9	3,9 %		
Kardiomiopātija	8	3,5 %		
Elektrokardiostimulatora implantācija	6	2,6 %		
Vārstuļa izmērs	25 mm	33	14,4 %	
	27/29 mm	131	57,2 %	
	31/33 mm	65	28,4 %	

Piezīmes:

1. Sakārtotas sastopamības biežuma secībā, izņemot attiecībā uz vārstuļa izmēriem.
2. n = pacientu skaits katrā kategorijā; N = kopējais pacientu skaits pētījumā.
3. Var būt konstatēts vairāk kā vienam pacientam.

7. tabula. Implantēto protēžu skaits un gadi pēc vārstuļa izmēra

Pacientu skaits, kuriem veikta aortas vārstuļa protezēšana un pacientu gadu skaits pēc vārstuļa izmēra

Visi protezētie pacienti, N = 184,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 411,8 pacientu gadi

	Skaits pēc vārstuļa izmēra					Kopā
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Pacientu, kuriem veikta protezēšana, skaits	17	35	70	38	24	184
Pacientu gadu skaits	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Pacientu skaits, kuriem veikta mitrālā vārstuļa protezēšana un pacientu gadu skaits pēc vārstuļa izmēra

Visi protezētie pacienti, N = 229,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 417,9 pacientu gadi

	Skaits pēc vārstuļa izmēra				Kopā
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Pacientu, kuriem veikta protezēšana, skaits	33	131	65		229
Pacientu gadu skaits	60,2	239,1	118,6		417,9

8. tabula. Vārstuļu efektivitātes rezultāti

Efektivitātes rezultāti pēc aortas vārstuļa protezēšanas, funkcionālā Ņujorkas sirds asociācijas (NYHA) klasifikācija¹

Visi protezētie pacienti, N = 184,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 411,8 pacientu gadi

NYHA klase	Pirmsoperācijas izvērtēšana (Nd = 184)		Pēcoperācijas izvērtēšana					
			1 gads (10-14 mēneši) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 gadi (22-26 mēneši) (Nf = 66, Nd = 66)		3 gadi (34-38 mēneši) (Nf = 37, Nd = 36)	
			N ³	% (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
NeNoteikta ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Trūkstošā ⁵	0	N/P	9	N/P	0	N/P	1	N/P

Piezīmes:

- Datos nav iekļauti rezultāti pacientiem ar dubultu vārstuļu protezēšanu.
- Nf = pacientu skaits, kuriem veikta kontrole dinamikā (atvasināts no 1. grafika), Nd = pacientu skaits, kuriem tika savākti NYHA dati (nav iekļauti trūkstšie).
- n = pacientu skaits katrā kategorijā.
- "NeNoteikta" nozīmē, ka dati tika savākti, bet izmeklējuma laikā nav bijis iespējams savākt datus
- "Trūkstošā" nozīmē starpību starp kontrolēto pacientu skaitu, Nf, un pacientu skaitu, kuriem ir savākti NYHA dati, Nd.

Efektivitātes rezultāti pēc mitrālā vārstuļa protezēšanas, funkcionālā Ņujorkas sirds asociācijas (NYHA) klasifikācija¹

Visi protezētie pacienti, N = 229,

Kumulatīvā kontrole dinamikā = 417,9 pacientu gadi

NYHA klase	Pirmsoperācijas izvērtēšana (Nd = 229)		Pēcoperācijas izvērtēšana					
			1 gads (10-14 mēneši) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 gadi (22-26 mēneši) (Nf = 74, Nd = 69)		3 gadi (34-38 mēneši) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (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
NeNoteikta ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Trūkstošā ⁵	0	N/P	7	N/P	5	N/P	2	N/P

Piezīmes:

- Datos nav iekļauti rezultāti pacientiem ar dubultu vārstuļu protezēšanu.
- Nf = pacientu skaits, kuriem veikta kontrole dinamikā (atvasināts no 1. grafika), Nd = pacientu skaits, kuriem tika savākti NYHA dati (nav iekļauti trūkstšie).
- n = pacientu skaits katrā kategorijā.
- "NeNoteikta" nozīmē, ka dati tika savākti, bet izmeklējuma laikā nav bijis iespējams savākt datus
- "Trūkstošā" nozīmē starpību starp kontrolēto pacientu skaitu, Nf, un pacientu skaitu, kuriem ir savākti NYHA dati, Nd.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti, hemodinamiskie rezultāti

Efektivitātes rezultāti, hemodinamiskie rezultāti pēc aortas vārstuļa protezēšanas¹

Visi protezētie pacienti, N = 184,
Kumulatīvā kontrole dinamikā = 411,8 pacientu gadi

Hemodinamiskie parametri	Rezultāti pēc vārstuļa izmēra									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Agrīnais pēcoperācijas periods (< 30 dienas), N_i² = 184										
Vidējais gradients ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Vidējais ± 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	
•Vidējais ± 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	
Regurgitācija 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 %
•Nav pieejams	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 gadu pēc operācijas, N_i = 138										
Vidējais gradients	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Vidējais ± 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	
•Vidējais ± 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	
Regurgitācija	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 %
•Nav pieejams	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 gadu pēc operācijas, N_i = 103 (kopā 2 gados (66) un 3 gados (37) kontrole dinamikā)										
Vidējais gradients	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Vidējais ± 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	
•Vidējais ± 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	
Regurgitācija	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 %
•Nav pieejams	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Piezīmes:

1. Hemodinamikas novērtējums tika veikts, izmantojot transtorakālo ehokardiogrāfiju (TTE) un atsevišķos gadījumos – transezofageālo ehokardiogrāfiju (TEE). Datus ir iekļauti rezultāti pacientiem ar dubultu vārstuļu protezēšanu.
2. N_i = dinamikā izvērtēto pacientu skaits (ņemts no 1. grafika).
3. Vidējais gradients attēlo spiediena kritumu mmHg, kas mērīts pie vārstuļa.
4. N_d = pacientu, kuriem tika savākti hemodinamiskie dati, skaits.
5. EOA = efektīvais atveres laukums, cm².
6. Regurgitācija atspoguļo asiņu atpakaļplūsmu caur vārstuļiem parastas (perivalvulāras ekstravazācijas dēļ); 0 = nav, 1+ = viegla, 2+ = mērena, 3+ = mērena/smaga, 4+ = smaga.
7. n = pacientu skaits katrā kategorijā.

Efektivitātes rezultāti, hemodinamiskie rezultāti pēc mitrālā vārstuļa protezēšanas¹

Visi protezētie pacienti, N = 229,
Kumulatīvā kontrole dinamikā = 417,9 pacientu gadi

Hemodinamiskie parametri	Rezultāti pēc vārstuļa izmēra					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Agrīnais pēcoperācijas periods (< 30 dienas), N_i² = 216						
Vidējais gradients ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Vidējais ± 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	
•Vidējais ± 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	
Regurgitācija 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 %
•Nav pieejams	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 gadu pēc operācijas, N_i = 134						
Vidējais gradients	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Vidējais ± 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	
•Vidējais ± 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	
Regurgitācija	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 %
•Nav pieejams	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

10. tabula. Augsta riska AVR grupas izmeklējamās un kontroles grupu pirmsoperācijas raksturojums

Klase/pārbaude	Izmeklējamā grupa (n = 185)	Kontroles grupa (n = 190)	P vērtība
Vārstuļa patoloģiski rādītāji (etioloģija)			
Reimatisks izmaiņas	3 (2)	3 (2)	.71
Kalcinācija	121 (65)	130 (68)	.61
Iedzimta patoloģija	69 (37)	72 (38)	.93
Endokardīts	8 (4)	5 (3)	.81
Deģeneratīvas izmaiņas/miksomatoze	31 (17)	32 (17)	.89
Protezēta vārstuļa disfunkcija	8 (4)	9 (5)	.79
Vārstuļa bojājums			.24
Stenoze	95 (51)	97 (51)	
Regurgitācija	46 (25)	34 (18)	
Kombinēts	39 (21)	54 (28)	
NYHA klase			.45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Nezināms	16 (9)	14 (7)	
Klīniskā riska faktori			
Priekškambaru fibrilācija	3 (2)	11 (6)	.06
Izsviedes frakcija < 30 %	9 (5)	7 (4)	.75
Estrogēnu terapija	4 (2)	2 (1)	.66
Kreisā priekškambara diametrs > 50 mm	15 (8)	22 (12)	.34
Neiroloģiski sarežģījumi	6 (3)	9 (5)	.63
Spontāni ehokardiogrāfiski kontrasti	0 (0)	2 (1)	.46
Kambaru aneirisma	1 (0,5)	1 (0,5)	.46
Netipiskas laboratorijas pārbaudes			
AT-III aktivitāte	28 (15)	24 (13)	.58
Faktora VIII aktivitāte	1 (0,5)	1 (0,5)	.46
Faktora V Leidena mutācija	5 (3)	3 (2)	.71
Proteīna C aktivitāte	9 (5)	9 (5)	.88
Protrombīna mutācija	4 (2)	3 (2)	.96
Proteīna S aktivitāte	3 (2)	3 (2)	.68
P2Y12 inhibīcija	42 (23)	52 (27)	.35
Tromboksāns urīnā	84 (45)	69 (36)	.09

Dati attēloti kā n (%). Gadījumu biežums pēc slimības etioloģijas un izmeklējamās un kontroles grupas salīdzinājuma, izmantojot Hi kvadrāta testu (ietverot Jeitsa nepārtrauktības korekciju mazu izmēru paraugiem). AVR, aortas vārstuļa protezēšana; NYHA, Ņujorkas Sirds asociācija; AT-III, antitrombīns III. Visas p vērtības ir proporciju testi, izņemot vārstuļa bojājuma un NYHA klases sadalījumus, kas ir Hi kvadrāta sadalījuma testi.

11. tabula. Linearizēti vēlnu blakusparādību rādītāji pēc randomizācijas augsta riska AVR grupai

Gadījums	Kontroles grupa (pacientu gadi = 878,6) (INR 2,0 - 3,0)		Izmeklējamā grupa (pacientu gadi = 766,2) (INR 1,5 - 2,0)	
	N	Rādītājs (%/pacientu gadi)	N	Rādītājs (%/pacientu gadi)
Spēcīga asiņošana	34	3,87	12	1,57
Cerebrāla asiņošana	4	0,46	1	0,13
Neliela asiņošana	35	3,98	9	1,17
Asiņošana kopā	69	7,85	21	2,74
Išēmisks insults	7	0,80	6	0,78
TIL	7	0,80	11	1,44
Neiroloģiska gadījuma TE	14	1,59	17	2,22
Perifērāla TE	1	0,11	4	0,52
TE kopā	15	1,70	21	2,74
Vārstuļa izcelsmes tromboze	2	0,23	2	0,26
Spēcīga asiņošana, TE un vārstuļa izcelsmes tromboze	51	5,80	35	4,57
Kombinēts galvenais galarezultāts	86	9,79	44	5,74
Pēkšņa nāve	3	0,34	3	0,39
Ar vārstuli saistīta nāve	3	0,34	2	0,26
Mirstība kopā	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolija; kombinēts galvenais galarezultāts = salikums no asiņošanas kopā, neiroloģiska gadījuma TE, perifēras TE un vārstuļa izcelsmes trombozes

12. tabula. Līdzvērtīguma analīzes

Komplikācijas no kategorijām	Gadījumu skaitīšana kontroles grupā	Rādītājs (%/pacientu gadi)	Gadījumu skaitīšana izmeklējamā grupā	Rādītājs (%/pacientu gadi)	Atšķirība (izmeklējamā-kontroles grupa)	95 % CI no atšķirības [1]	Līdzvērtīguma indikators (1,5% MI) [2]
Pacientu gadi kopā	878,6		766,2				
Kombinēts galvenais galarezultāts	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Līdzvērtīgs
Spēcīga asiņošana, TE, vārstuļa izcelsmes tromboze	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Līdzvērtīgs

Kombinēts galvenais gala rezultāts = salikums no asiņošanas kopā, neiroloģiskas gadījuma TE, perifēras TE un vārstuļa izcelsmes trombozes; TE = trombembolija; CI = ticamības intervāls; MI = līdzvērtīguma sliekšnis [1] CI vērtības tika aprēķinātas, izmantojot Puasona sadalījuma testu. [2] Līdzvērtīgums tiek aprēķināts pēc nulles hipotēzes no izmeklējamās grupas - kontroles grupas rādītāja $\leq 1,5\%$. Saskaņā ar 2010. gada marta FDA vadlīnijām, līdzvērtīgumu secina tad, ja divpusēja ticamības intervāla augšējā robeža ir mazāka par $1,5\%$

13. tabula. Izmeklējamās grupas objektīvo snieguma kritēriju analīze














Komplikācijas no kategorijām	Gadījumu skaitīšana	Rādītājs (%/pacientu gadi)	Vienpusēja augšējā robeža 95 % CI	FDA OPC rādītājs (2* OPC rādītājs)	P vērtība [1]
Pacientu gadi kopā	766,2				
Trombembolija	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Vārstuļa izcelsmes tromboze	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Spēcīga vai neliela asiņošana	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Spēcīga asiņošana	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = ticamības intervāls

[1] CI vērtības aprēķina, izmantojot Puasona sadalījumu, Puasona regresiju ar kopējā novērošanas laika nobīdes reģistrāciju.

P vērtības atspoguļo nulles hipotēzes izmeklējamās grupas rādītāju $\geq 2X$ FDA OPC rādītāju testus, izmantojot 1993 vērtības.

14. tabula. Definīcijas

	PILNVAROTAIS PĀRSTĀVIS EIROPAS KOPIENĀ		NELIETOT, JA BOJĀTS IEPAKOJUMS
	RAŽOTĀJS		NELIETOT ATKĀRTOTI
	SKATIET LIETOŠANAS NORĀDĪJUMUS		DERĪGUMA TERMIŅŠ
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	SKATIET LIETOŠANAS NORĀDĪJUMUS		SĒRIJAS NUMURS
	NUMURS KATALOGĀ		RAŽOŠANAS DATUMS
	STERILIZĒTS AR TVAIKU		NESTERILIZĒT ATKĀRTOTI
	IZMANTOJAMS MR VIDĒ, IEVĒROJOT NOTEIKTUS NOSACĪJUMUS		

„ON-X®“ PROTEZINIS ŠIRDIES VOŽTUVAS

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

„On-X®“ mitralinis širdies vožtuvas su standartiniu siuvimo žiedu

„On-X®“ mitralinis širdies vožtuvas su „Conform-X®“ siuvimo žiedu

„On-X®“ aortos širdies vožtuvas su standartiniu siuvimo žiedu ir prailgintu laikikliu

„On-X®“ aortos širdies vožtuvas su „Conform-X®“ siuvimo žiedu ir prailgintu laikikliu

„On-X®“ aortos širdies vožtuvas su anatominiu siuvimo žiedu ir prailgintu laikikliu

Dabartinę visų „On-X LTI“ naudojimo instrukcijų redakciją galima rasti adresu:

<http://www.onxlti.com/ifu>

TURINYS

„ON-X®“ PROTEZINIS ŠIRDIES VOŽTUVAS	387
NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS.....	389
1. PRIETAISO APRAŠAS	389
2. NAUDOJIMO INDIKACIJOS	389
3. KONTRAINDIKACIJOS	389
4. ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS	390
4.1 ĮSPĖJIMAI.....	390
4.2 ATSARGUMO PRIEMONĖS	390
5. GALIMI NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI.....	390
6. GYDYMO INDIVIDUALIZAVIMAS	390
6.1 SPECIFINĖ PACIENTŲ POPULIACIJA	391
7. PACIENTŲ KONSULTAVIMAS.....	391
8. KAIP TIEKIAMA	391
8.1 GALIMI MODELIAI IR DYDŽIAI	391
8.2 PAKUOTĖ.....	391
8.3 LAIKYMAS	392
8.4 PRIEDAI.....	392
8.5 PRIEDŲ VALYMAS IR STERILIZAVIMAS	393
9. NAUDOJIMO NURODYMAI.....	393
9.1 GYDYTOJŲ MOKYMAI	393
9.2 STERILIZAVIMAS IR PAKARTOTINIS STERILIZAVIMAS	393
9.3 NAUDOJIMO IR PARUOŠIMO INSTRUKCIJOS	393
9.4 PRIETAISO IMPLANTAVIMAS	395
9.5 SIUVIMO TECHNIKA	396
9.6 BURIŲ JUDĖJIMO ĮVERTINIMAS IR VOŽTUVO SUKIMASIS	397
9.7 VOŽTUVO ORIENTAVIMAS	397
10. INFORMACIJA PO OPERACIJOS.....	397
10.1 MAGNETINIO REZONANSO VAIZDAVIMO (MRI) SUDERINAMUMAS.....	397
10.2 PREKIŲ GRAŽINIMAS.....	398
11. PACIENTO INFORMACIJA	398
11.1 PACIENTO REGISTRACIJA.....	398
11.2 PACIENTO ĮRAŠŲ KORTELĖ	398
11.3 PACIENTO INFORMACINIS BUKLETAS.....	398
12. GARANTIJŲ ATSIŠAKYMAS	398
A PRIEDAS	399
1. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI.....	399
1.1 PASTEBĖTI NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI	399
2. KLINIKINIAI TYRIMAI	399
2.1 BANDYMAI PRIEŠ PATENKANT Į RINKĄ	399
2.2 ŽEMIAUSIŲ PLANINIŲ RODIKLIŲ ANTIKOAGULIACIJOS TYRIMAS PO PATEKIMO Į RINKĄ	399

PAVEIKSLĖLIŲ SĄRAŠAS

1 pav. Aortos ir mitralinio vožtuvų profiliai	389
2 pav. Aortos ir mitralinio vožtuvo laikikliai.....	391
3a pav. Primatavimo prietaisas ir formą atkartojantis primatavimo prietaisas	392
3b pav. Primatavimo prietaisas	392
4 pav. Instrumento rankena	393
5 pav. Rotatorius	393
6 pav. Burių zondas	393
7a pav. Nusukite išorinį dangtelį	394
7b pav. Nuimkite patraukdami ąselę... ..	394
7c pav. ...arba apverskite steriliame lauke.....	394
8a pav. Nulupkite išorinį dangtelį	394
8b pav. Nuimkite patraukdami ąselę.....	394
8c pav. ...arba apverskite steriliame lauke	394
9 pav. Išorinės talpyklės atidarymas.....	395
10 pav. Instrumento rankenos įstatymas.....	395
11 pav. Aortą atkartojantys primatavimo prietaisai, kuriais tikrinami aortos vožtuvai	396
12 pav. Vožtuvo padėties nustatymas virš apvalios angos	396
13 pav. Siuvimo žiedo skerspjūviai.....	396
14 pav. Vožtuvo laikiklio nuėmimas.....	396
15 pav. Vožtuvo rotatoriaus įstatymas	397
16 pav. Anatomijai priešinga mitralinio vožtuvo sukimosi ašies padėtis ...	397
17 pav. TNS pasiskirstymas	401

DIAGRAMŲ SĄRAŠAS

1 diagrama. Pacientų stebėjimas per laiką	403
---	-----

LENTELIŲ SĄRAŠAS

1 lentelė: „On-X“ vožtuvo specifikacijos (milimetrais)	391
2 lentelė: Primatavimo prietaiso pasirinktys	392
3 lentelė: Pastebėtų nepageidaujamų aortos vožtuvo pakeitimo reiškinių dažnis	403
4 lentelė: Pastebėtų nepageidaujamų mitralinio vožtuvo pakeitimo reiškinių dažnis	404
5 lentelė: Pacientų demografiniai duomenys prieš operaciją.....	404
6 lentelė: Operacinių pacientų demografiniai duomenys	405
7 lentelė: Pacientų, kuriems implantuoti vožtuvai, skaičius ir stebėjimo metai pagal vožtuvo dydį.....	406
8 lentelė: Vožtuvų efektyvumo rezultatai.....	406
9 lentelė: Efektyvumo rezultatai, hemodinaminių tyrimų rezultatai	407
10 lentelė: Priešoperacinės tyrimo ir kontrolinės grupių charakteristikos, taikomos didelės rizikos AVR grupei.....	408
11 lentelė: Po atsitiktinio paskirstymo gauti linearizuoti vėlyvųjų nepageidaujamų reiškinių įverčiai, taikomi didelės rizikos AVR grupei	408
12 lentelė: Lygiavertiškumo analizės	409
13 lentelė: Gydomo grupės tikslų vykdymo kriterijų analizė.....	409
14 lentelė: Apibrėžtys	410

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

PERSPĖJIMAS: pagal federalinius įstatymus (JAV) šį prietaisą galima parduoti tik gydytojui arba jo nurodymu.

1. PRIETAISO APRAŠAS

„On-X®“ protezinis širdies vožtuvas (1 pav.) yra dviburis mechaninis širdies vožtuvas, kurį sudaro angos korpusas ir dvi burės. Angos įtekančio srauto sritis yra su į apačią plėtjančia įėjimo anga, skirta srauto turbulencijai sumažinti, o ištekančio srauto briauną sudaro burių apsaugos, skirtos burėms apsaugoti, kai jos yra uždarytos. Burės sukasi aplink ašesles, esančias vidiniame angos žiedo perimetre. Burės esant uždarytomis, kiekviena burė sudaro vardinį 40° kampą angos plokštumos atžvilgiu. Burės esant atidarytomis, kiekvienos burės plokštuma sudaro vardinį 90° kampą angos plokštumos atžvilgiu. Burės į uždarymo padėtį juda 50° lanku.

Anga pagaminta iš grafito substrato, dengto „On-X®“ anglimi, t. y. gryna pirolitine anglimi be jokių priemaišų. Burės pagamintos iš „On-X®“ anglies, kurios nuosėdomis padengiamas grafito substratas, radijo bangų sklaidai užtikrinti impregnuotas volframu, kuris sudaro 10 % įtaiso svorio.

Siuvimo žiedas pagamintas iš politetrafluoretileno (PTFE) medžiagos, pritvirtintos prie angos naudojant titaninius fiksavimo žiedus ir 5-0 siuvimo medžiagą. Toks siuvimo žiedo tvirtinimo prie angos būdas leidžia siuvimo žiedui sukis savo vietoje, kai atliekamas implantavimas. Ant siuvimo žiedo pažymėtos orientacinės atskaitinės žymos, skirtos vožtuvo padėčiai nustatyti.

„On-X®“ protezinis širdies vožtuvas gali būti 3 aortos ir 2 mitralinių siuvimo žiedų konfigūracijų. Visos aortos konfigūracijos gali būti 19, 21, 23, 25 ir 27/29 mm dydžių. Standartinis mitralinis siuvimo žiedas gali būti 23, 25, 27/29 ir 31/33 dydžių, o mitralinis „Conform-X®“ siuvimo žiedas yra tik 25/33 dydžių.

19–25 mm dydžio aortos vožtuvai skirti naudoti nustatant siuvimo žiedo padėtį apvalios angos viduje ir virš jos, o 27 / 29 mm dydžio vožtuvas skirtas naudoti nustatant siuvimo žiedo padėtį apvalios angos viduje. Visų dydžių mitraliniai vožtuvai skirti naudoti nustatant siuvimo žiedo padėtį virš apvalios angos.

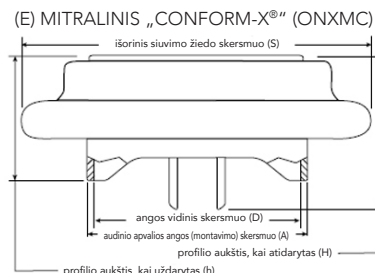
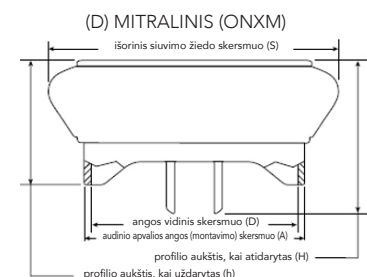
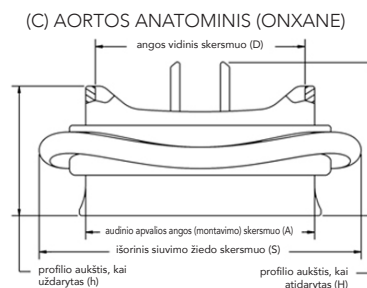
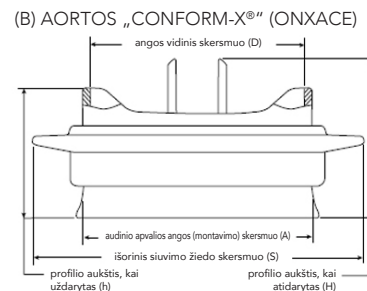
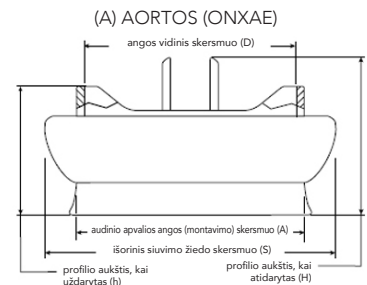
2. NAUDOJIMO INDIKACIJOS

„On-X“ protezinis širdies vožtuvas skirtas ligos pažeistiems, kitaip pažeistiems ar nefunkcionuojantiems natyviems arba proteziniams širdies vožtuvams pakeisti aortos ir mitralinių vožtuvų padėtyse.

3. KONTRAINDIKACIJOS

„On-X“ protezinis širdies vožtuvas kontraindikuotinas pacientams, netoleruojantiems gydymo antikoagulantais.

1 pav. Aortos ir mitralinio vožtuvų profiliai
(Žr. 1 lentelę., kurioje pateikti atitinkami matmenys)



4. ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

4.1 Įspėjimai

SKIRTA NAUDOTI TIK VIENĄ KARTĄ.

NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei:

- protezas buvo numestas, pažeistas ar naudotas bet koku netinkamu būdu;
- baigėsi galiojimo data;
- sugadintas apsauginis sandariklis;
- serijos numerio žyma neatitinka serijos numerio ant talpyklės etiketės.

Per protezą NEKIŠKITE kateterio, chirurginio instrumento arba transveninio elektros stimuliacijos laido, nes tai gali tapti vožtuvo nepakankamumo, burių gedimo, burių atsiskyrimo ir (arba) kateterio / instrumento / laido įstrigimo priežastimi.

NESTERILIZUOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo pakartotinai.

4.2 Atsargumo priemonės

Protezus naudokite tik su „On-X Life Technologies, Inc.“ („On-XLTI“) gaminamais „On-X“ protezinių širdies vožtuvų instrumentais. Pasirenkant vožtuvo dydį, turi būti naudojami tik „On-XLTI“ gaminami „On-X“ protezinių širdies vožtuvų primatavimo prietaisai; naudojant kitus primatavimo prietaisus, gali būti pasirinktas netinkamas vožtuvas.

Stenkitės nepрилиesti vožtuvo anglies paviršių su pirštinėmis apmautų rankų pirštais ar bet kokiais metaliniais ar abrazyviniais instrumentais, nes galite pažeisti vožtuvo paviršių. Šių pažeidimų be pagalbinių matymo priemonių galima nepamatyti ir jie gali paspartinti vožtuvo struktūrinę disfunkciją ar burių atsiskyrimą arba jie gali būti trombų susidarymo priežastis.

Saugokitės, kad nepažeistumėte protezo dėl pernelyg didelės jėgos taikymo vožtuvo angai ar burėms.

5. GALIMI NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI

Nepageidaujami reiškiniai, kurie gali būti susiję su protezinių širdies vožtuvų naudojimu, apima toliau nurodytus reiškinius, bet jais neapsiriboja:

- angina;
- širdies aritmija;
- endokarditas;
- širdies nepakankamumas;
- hemolizė;
- hemolizinė anemija;
- hemoragija;
- miokardo infarktas;
- protezo burės įstrigimas (susidūrimas);
- protezo nestrūktūrinė disfunkcija;
- protezo panusas;
- protezo paravulvinis nesandarumas;

- protezo regurgitacija;
- protezo struktūrinė disfunkcija;
- protezo trombozė;
- insultas;
- tromboembolija.

Galimos šių komplikacijų pasekmės:

- pakartotinė operacija;
- eksplantavimas;
- nuolatinė negalia;
- mirtis.

Mechaniniai proteziniai širdies vožtuvai skleidžia garsinius signalus, kurie reiškia, kad vožtuvai veikia normaliai. Kai kuriems pacientams šie garsai gali būti nemalonūs.

Pareiškimas apie pavojų naudojant pakartotiniai

Pagal ES medicinos prietaisų direktyvos 93/42/EEB I priedo 13.6h dalį prietaiso gamintojas privalo pateikti informaciją apie pavojus, susijusius su pakartotiniu vienkartinio prietaiso naudojimu. Todėl pateikiamas toliau nurodytas pareiškimas.

Implantuojamas „On-X“ protezinis širdies vožtuvas skirtas naudoti tik vieną kartą. Nenaudokite prietaiso pakartotinai. Be pavojų, nurodytų 5 skyriuje, pakartotinai naudojant prietaisą gali kilti procedūrinių komplikacijų, įskaitant prietaiso pažeidimą, suprastėjusį prietaiso biologinį suderinamumą ir prietaiso užteršimą. Prietaisą naudojant pakartotinai, pacientui gali pasireikšti infekcija, jį galima sunkiai sužaloti arba jis gali mirti.

6. GYDYMO INDIVIDUALIZAVIMAS

Antikoaguliacija – turi būti skiriamas tinkamas antikoaguliacinis arba antikoaguliacinis / antitrombocitinis gydymas. Antikoagulianto arba antikoaguliacinio / antitrombocitinio režimo pasirinkimas priklauso nuo konkrečių paciento poreikių ir klinikinės situacijos.

Pacientams su „On-X“ vožtuvu aortos vožtuvo padėtyje turi būti taikomas ilgalaikis gydymas antikoaguliantu varfarinu, kuris pirmuosius 3 mėnesius po vožtuvo pakeitimo operacijos turėtų padėti pasiekti 2,0–3,0 tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), o po to TNS turėtų sumažėti iki 1,5–2,0. Pacientams su „On-X“ vožtuvu mitralinio vožtuvo padėtyje arba keliose vožtuvų padėtyse po vožtuvo pakeitimo operacijos turi būti nuolat palaikomas 2,5–3,5 TNS. Taip pat rekomenduojama pacientams su „On-X“ vožtuvu bet kurioje vožtuvo padėtyje kasdien pridėti 75–100 mg dozę aspirino, nebent aspirino vartojimas jiems kontraindikuotinas.

Tyrimų duomenys rodo, kad stabili TNS kontrolė užtikrina geresnius klinikoje rezultatus ir kad pacientai turi būti reguliariai stebimi. Rekomenduojama naudoti stebėjimo namuose priemones, kad būtų užtikrinta stabili TNS kontrolė.

6.1 Specifinė pacientų populiacija

„On-X“ protezinio širdies vožtuvo saugumas ir efektyvumas toliau nurodytoms specifinėms populiacijoms nenustatytas, nes jis su šiomis populiacijomis netirtas:

- nėščios pacientės;
- krūtimi maitinančios motinos;
- pacientai, sergantys lėtiniu endokarditu;
- pacientai, kuriems reikia pakeisti plautį arba triburį vožtuvą.

7. PACIENTŲ KONSULTAVIMAS

- Visiems pacientams su proteziniais vožtuvais, kuriems atliekamos odontologinės procedūros arba kitos galimai su bakterijomis susijusios procedūros, turi būti skiriamas profilaktinis gydymas antibiotikais.
- Pacientams reikia skirti antikoaguliacinį arba antikoaguliacinį / antitrombocitinį gydymą.
- Pacientus reikia paskatinti užpildyti paciento ID kortelę, pateiktą su vožtuvu, ir visada šią kortelę nešioti su savimi.

8. KAIP TIEKIAMA

8.1 Galimi modeliai ir dydžiai

„On-X“ protezinis širdies vožtuvas gali būti 3 aortos ir 2 mitralinių siuvimo žiedų konfigūracijų. Visos aortos konfigūracijos gali būti 19, 21, 23, 25 ir 27 / 29 mm dydžio. Standartinis mitralinis siuvimo žiedas gali būti 23, 25, 27 / 29 ir 31 / 33 mm dydžio, o mitralinis „Conform-X“ siuvimo žiedas gali būti tik 25 / 33 dydžio.

19–25 mm dydžio aortos vožtuvai skirti naudoti nustatant siuvimo žiedo padėtį apvalios angos viduje ir virš jos, o 27 / 29 mm dydžio vožtuvas skirtas naudoti nustatant siuvimo žiedo padėtį apvalios angos viduje. Visų dydžių mitraliniai vožtuvai skirti naudoti nustatant siuvimo žiedo padėtį virš apvalios angos.

1 lentelė: „On-X“ vožtuvo specifikacijos (milimetrais)

Modelio ženklinimas	Dydis / tipas	Audinio apvalios angos (montavimo) skersmuo (A)	Angos vidinis skersmuo (D)	Išorinis siuvimo žiedo skersmuo (S)	Profilio aukštis (uždaryto) (h)	Profilio aukštis (atidaryto) (H)	Vidinis angos plotas (mm ²)
ONXAE-19*	19 aortos	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aortos	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aortos	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aortos	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27 / 29 aortos	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aortos „Conform-X“	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aortos „Conform-X“	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aortos „Conform-X“	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aortos „Conform-X“	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27 / 29 aortos „Conform-X“	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aortos anatominis	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aortos anatominis	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aortos anatominis	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aortos anatominis	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27 / 29 aortos anatominis	27 / 29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 mitralinis	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 mitralinis	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27 / 29 mitralinis	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31 / 33 mitralinis	31–33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitralinis „Conform-X“	25–33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Pasiekiami ne visose rinkose

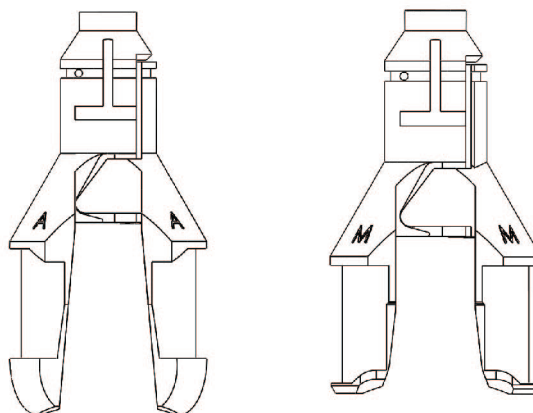
** Nepasiekiami JAV

Žr. 1 pav., kur nurodyta išmatuotų matmenų vieta. Pateiktos vertės yra nominalios leistinojo nuokrypio diapazone.

2 pav. Aortos ir mitralinio vožtuvo laikikliai

Prailegintas aortos laikiklis

Mitralinis laikiklis



Visų pasiekiamų „On-X“ protezinio širdies vožtuvo dydžių matmenų ir modelių specifikacijos pavaizduotos 1 lentelėje ir 1 pav. Simbolis SZ mm ant dėžutės, talpyklių etikečių ir implanto registracijos kortelės reiškia vožtuvo audinio apvalios angos skersmenį milimetrais.

8.2 Pakuotė

„On-X“ protezinis širdies vožtuvas tiekiamas sterilus, pritvirtintas prie laikiklio, dvigubai užsandarintoje plastikinėje talpyklėje. Pakuotę sudaro šie elementai:

- išorinė dėžė;
- paciento įrašų kortelė;
- plastikinė vožtuvo talpyklė;
- implanto registracijos kortelė;
- plastikinis vožtuvo laikiklis;
- vožtuvo serijos numerio žymė;
- naudojimo instrukcijos (bukletas arba interneto nuorodos kortelė).

„On-X“ protezinio širdies vožtuvo implantavimo instrumentai tiekiami atskirai, **NESTERILŪS**, todėl prieš naudojimą juos būtina nuvalyti ir sterilizuoti, kaip aprašyta 8.5 skyriuje.

8.3 Laikymas

„On-X“ protezinio širdies vožtuvo sterilumo pabaigos data įrašyta išorinės pakuotės etiketėje. Būtina užtikrinti tinkamą inventoriaus kontrolę, kad pirmiausia būtų implantuojami ankstesnės galiojimo pabaigos datos protezai ir jie neliktų nesunaudoti pasibaigus jų galiojimo datai. Siekiant apsaugoti vožtuvą, iki naudojimo jis turi būti laikomas išorinėje dėžėje. Laikymo aplinka turi būti švari, vėsi ir sausa.

8.4 Priedai

„On-X“ protezinis širdies vožtuvas skirtas naudoti tik su „On-XLT1“ gaminamais „On-X“ instrumentais. Atskirai tiekiami instrumentai tiekiami kaip rinkinys, į kurį įeina primatavimo prietaisai, rotatoriai, instrumento rankena ir burių zondas. Instrumentai yra daugkartiniai.

PERSPĖJIMAS: primatavimo prietaisai ir instrumentų rankenos turi metalines sritis, kurias galima sulenkti. Pakartotinai lankstant šias metalines sritis, jos gali susidėvėti ir sulūžti. Kad instrumentas nesulūžtų per procedūrą, kiekvieną kartą prieš lenkiant ir po to reikia patikrinti, ar koto paviršius neįtrūkęs. Pastebėjus susidėvinčio metalinio paviršiaus įtrūkimų, primatavimo prietaisą ir (arba) instrumento rankeną reikia išmesti ir pakeisti. Norėdami užsisakyti pakaitinių dalių, kreipkitės į „On-XLT1“ klientų aptarnavimo tarnybą.

PERSPĖJIMAS: burių zondai ir rotatoriai yra lankstūs, tačiau jie neskirti sulenkti taip, kad nuolat liktų deformuoti.

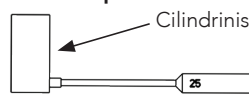
Primatavimo prietaisai

Primatavimo prietaisai naudojami gautam audinio apvalios angos skersmeniui išmatuoti, paruošus apvalią angą implantui. Kiekviename primatavimo prietaiso gale yra lankstus kotas. 19–25 mm dydžio vožtuvų primatavimo prietaisai yra cilindro formos, o 27 / 29 mm ir 31 / 33 mm dydžio vožtuvų – kūgio formos (3a ir 3b pav.). Kad būtų lengviau pasirinkti primatavimo prietaisą, žr. 2 lentelę.

Formą atkartojantys primatavimo prietaisai

Aortos formą atkartojantys primatavimo prietaisai tiekiami visų aortos vožtuvų dydžių (3a pav.). Jie sumodeliuoja „On-X“ standartinio aortos vožtuvo profilį. Jie naudojami po to, kai išmatuojamas standartinio, „Conform-X“ ir anatominio siuvimo žiedo konfigūracijos dydis, kad būtų užtikrinta, jog aortos vožtuvas tilps nekludydamas vainikinėms arterijoms. 19–25 dydžių aortos formą atkartojančių

3a pav. Primatavimo prietaisai ir formą atkartojantis primatavimo prietaisai



3b pav. Primatavimo prietaisai



2 lentelė: Primatavimo prietaiso pasirinktys

Dydis	Vožtuvo tipas	Primatavimo prietaiso pasirinkimas		Siuvimo žiedo padėtis
		Primatavimo prietaiso tipas	Formą atkartojančio primatavimo prietaiso naudojimas	
19	Aortos	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
21	Aortos	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
23	Aortos	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
25	Aortos	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
27 / 29	Aortos	Kūginis	TAIP	Apvalios angos viduje
19*	Aortos „Conform-X“	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
21*	Aortos „Conform-X“	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
23*	Aortos „Conform-X“	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
25*	Aortos „Conform-X“	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
27 / 29*	Aortos „Conform-X“	Kūginis	TAIP	Apvalios angos viduje
19*	Aortos anatominis	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
21*	Aortos anatominis	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
23*	Aortos anatominis	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
25*	Aortos anatominis	Cilindrinis	TAIP	Apvalios angos viduje ir virš jos
27 / 29*	Aortos anatominis	Kūginis	TAIP	Apvalios angos viduje
23*	Mitralinis	Cilindrinis	NE	Virš apvalios angos
25	Mitralinis	Cilindrinis	NE	Virš apvalios angos
27 / 29	Mitralinis	Kūginis	NE	Virš apvalios angos
31 / 33	Mitralinis	Kūginis	NE	Virš apvalios angos
25 / 33	Mitralinis „Conform-X“	Cilindrinis arba kūginis	NE	Virš apvalios angos

* Pasiekiami ne visose rinkose

primatavimo prietaisų forma skirta padėčiai apvalios angos viduje ir virš jos modeliuoti. 27 / 29 dydžio aortos formą atkartojantis primatavimo prietaisas skirtas padėčiai apvalios angos viduje modeliuoti.

Instrumento rankena

Instrumento rankena (4 pav.) palengvina vožtuvo arba rotatoriaus laikymą atliekant operaciją. Instrumento rankeną sudaro suėmimo sritis, lankstomas kotas ir galiukas.

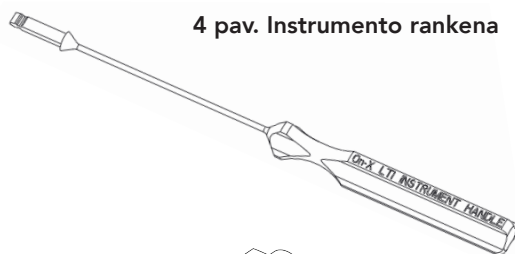
Rotatorius

Vožtuvo rotatorius (5 pav.) naudojamas savo vietoje esančio vožtuvo padėčiai pakeisti ir gali būti naudojamas burių mobilumui patikrinti. Rotatorių sudaro plastikinė galvutė su centre esančiu burių zondų ir pritvirtinta rankena.

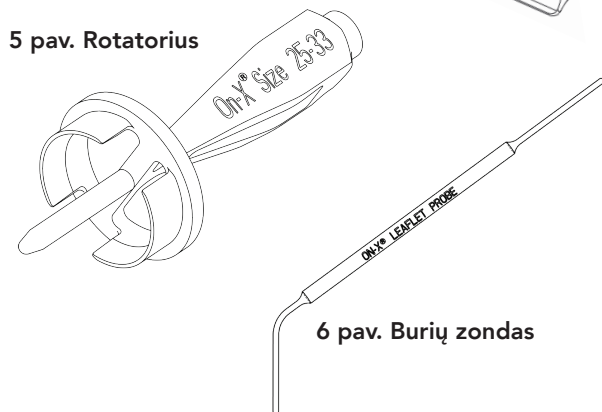
Rotatorių galima naudoti su pritvirtinta instrumento rankena arba be jos. Norėdami pritvirtinti rotatorių prie instrumento rankenos, įkiškite instrumento rankenos galiuką tiesiai į angą, esančią rotatoriaus rankenos gale. Kišant šiek tiek paspaudus, rotatorius užsifiksuos savo vietoje.

Burių zondas

Burių zondas (6 pav.) yra lankstus strypas su smailėjančiais galais. Burių zondas gali būti naudojamas norint švelniai pajudinti bures ir patikrinti, ar jos laisvai atsидaro ir užsидaro.



4 pav. Instrumento rankena



5 pav. Rotatorius

6 pav. Burių zondas

8.5 Priedų valymas ir sterilizavimas

„On-X“ protezinio širdies vožtuvo implantavimo instrumentai tiekiami atskirai, NESTERILŪS, todėl prieš naudojimą juos būtina nuvalyti ir sterilizuoti. Turi būti taikomos standartinės ligoninės chirurginių instrumentų valymo procedūros. Pastaba: metaliniai instrumentai pagaminti iš titano. Plastikiniai instrumentai pagaminti iš polifenilsulfono. Medžiagos, iš kurių pagaminti šie instrumentai, gali atlaikyti standartinę sterilizavimo garais ir sterilizavimo garų pliūpsniu procedūrą.

ĮSPĖJIMAS: šie instrumentai tiekiami NESTERILŪS. Prieš kiekvieną naudojimą juos būtina tinkamai nuvalyti ir sterilizuoti.

ĮSPĖJIMAS: NESTERILIZUOKITE instrumentų jokių kitų sterilizavimo metodu – tik garais. Taikant kitus sterilizavimo metodus, galima pažeisti kai kuriuos elementus.

ĮSPĖJIMAS: po naudojimo ir prieš valymą būtina nuimti rotatorių nuo rankenos. Nuimant rotatorių nuo instrumento rankenos, reikalinga didesnė jėga, nei jėga, taikoma įkišant.

9. NAUDOJIMO NURODYMAI

ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei:

- protezas buvo numestas, pažeistas ar naudotas bet kokių netinkamu būdu;
- baigėsi galiojimo data;
- sugadintas apsauginis sandariklis;
- serijos numerio žyma neatitinka serijos numerio ant talpyklės etiketės.

9.1 Gydytojų mokymai

Jokie specialūs „On-X“ protezinio širdies vožtuvo implantavimo mokymai nereikalingi. Šių protezų implantavimo technika yra panaši į technikas, taikomas implantuojant bet kokius mechaninių širdies vožtuvų protezus.

9.2 Sterilizavimas ir pakartotinis sterilizavimas

„On-X“ protezinis širdies vožtuvas tiekiamas sterilus. Jei sterilumo galiojimo data praėjo arba jei išėmus iš išorinės dėžės vožtuvo talpyklė yra pažeista arba jei sterilumo barjeras sugadintas, vožtuvo nenaudokite. Skambinkite „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnybai ir susitarkite dėl vožtuvo grąžinimo bei pakaitinio vožtuvo gavimo.

ĮSPĖJIMAS: jei per operaciją vožtuvas išimamas iš talpyklės, tačiau nenaudojamas, jo negalima dėti atgal į pakuotę ar pakartotinai sterilizuoti. Šioje situacijoje vožtuvą reikia grąžinti „On-XLTI“. Prieš bet ką grąžindami, skambinkite klientų aptarnavimo tarnybai, kad gautumėte informacijos.

ĮSPĖJIMAS: nesterilizuokite „On-X“ protezinio širdies vožtuvo pakartotinai.

9.3 Naudojimo ir paruošimo instrukcijos

PERSPĖJIMAS: protezus naudokite tik su „On-XLTI“ gaminamais „On-X“ protezinių širdies vožtuvų instrumentais. Pasirenkant vožtuvo dydį, turi būti naudojami tik „On-XLTI“ gaminami „On-X“ protezinių širdies vožtuvų primatavimo prietaisai; naudojant kitus primatavimo prietaisus, gali būti pasirinktas netinkamas vožtuvas.

PERSPĖJIMAS: stenkitės nepriesti vožtuvo anglies paviršių su pirštinėmis apmautų rankų pirštais ar bet kokiais metaliniais ar abrazyviniais instrumentais, nes galite pažeisti vožtuvo paviršių. Šių pažeidimų be pagalbinių matymo priemonių galima nepamatyti ir jie gali paspartinti vožtuvo struktūrinę disfunkciją ar burių atsispyrimą arba jie gali būti trombo susidarymo priežastis.

PERSPĖJIMAS: saugokitės, kad nepažeistumėte protezo dėl pernelyg didelės jėgos taikymo vožtuvo angai ar burėms.

Nesteriliame lauke dirbantis slaugytojas-padėjėjas

1. Patikrinkite galiojimo pabaigos datą ant išorinės dėžės.

ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei galiojimo pabaigos data praėjo. Jei vožtuvas nebuvo naudotas, jo plastikinė talpyklė nepažeista ir sterilumo galiojimo data yra praėjusi, vožtuvą reikia grąžinti „On-XLTI“.

2. Išimkite vožtuvo talpyklę ir pakuotės įdėklus iš išorinės dėžės. Patikrinkite, ar talpyklė nepažeista.

ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei protezas buvo numestas, pažeistas ar naudotas bet koku netinkamu būdu. Aptikę bet kokį pažeidimą, naudokite kitą vožtuvą ir susitarkite dėl grąžinimo susisiekę su „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnyba.

3. Užpildykite implanto registracijos kortelę tiek, kiek leidžia vietiniai įstatymai, ir kuo greičiau grąžinkite bendrovei „On-XLTI“. Tokiu būdu paciento duomenis galima įvesti į sekimo duomenų bazę, o tai gali būti svarbu ateityje teikiant pranešimus dėl vožtuvo. Pacientui duokite paciento įrašų kortelę arba įdėkite ją į paciento įrašus.

4. Atidarykite išorinę talpyklę.

Nusukite išorinio dangtelio pakuotės konstrukciją: pasukite dangtelį prieš laikrodžio rodyklę, kol jis sustos, tada nukelkite dangtelį nuo talpyklės (7a pav.).

„Tyvek®“ nulupamo dangtelio pakuotės dizainas: suimkite dangtelio nulupimo ąselės kampą ir patraukite link talpyklės centro (8a pav.). Toliau lupkite, kol visiškai nuimsite dangtelį.

5. Sterilioje aplinkoje dirbantis slaugytojas-padėjėjas gali išimti sterilią vidinę talpyklę iš išorinės talpyklės, atsargiai pakeldamas traukimo ąselę, pritvirtintą prie vidinės talpyklės viršaus (7b arba 8b pav.). Tuomet vidinę talpyklę padedama ant instrumentų dėklo. Arba vidinę talpyklę galima padėti steriliame lauke, atsargiai apverčiant išorinę talpyklę šiek tiek virš sterilaus lauko (7c arba 8c pav.) ir leidžiant vidinei talpyklei atsidurti steriliame lauke.

Steriliame lauke dirbantis slaugytojas-padėjėjas / chirurgas

1. Patikrinkite vidinės talpyklės apsauginį sandariklį.

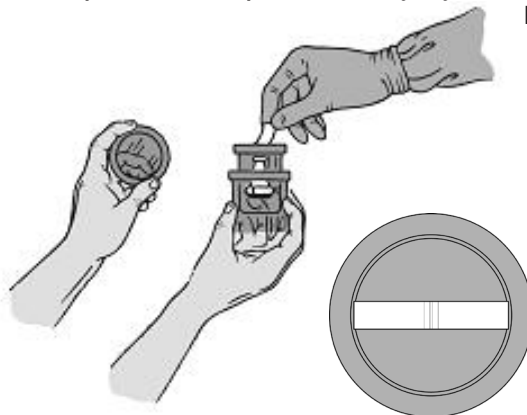
ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei apsauginis sandariklis sugadintas. Jei apsauginis sandariklis sugadintas, naudokite kitą vožtuvą ir susitarkite dėl grąžinimo susisiekę su „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnyba.

Dangtelio konstrukcijos nusukimas

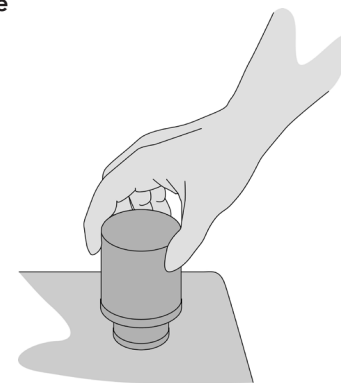
7a pav. Nusukite išorinį dangtelį



7b pav. Nuimkite patraukdami ąselę...



7c pav. ...arba apverskite steriliame lauke

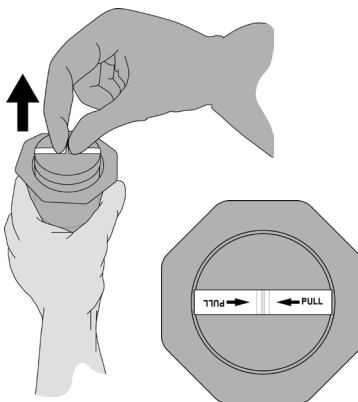


Nulupkite dangtelio konstrukciją

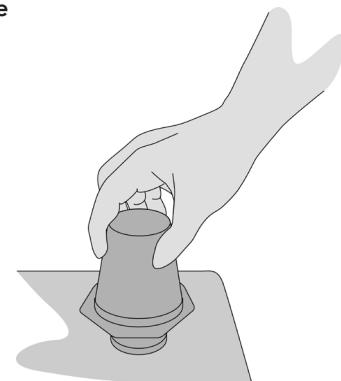
8a pav. Nulupkite išorinį dangtelį



8b pav. Nuimkite patraukdami ąselę...



8c pav. ...arba apverskite steriliame lauke

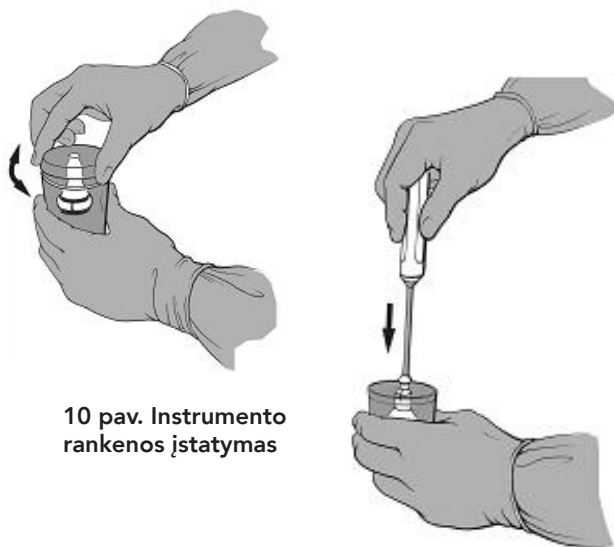


- Atidarykite vidinę talpyklę, švelniai pasukdami dangtelį, kad nulaužtumėte apsauginius sandariklius (9 pav.), tada nukelkite dangtelį nuo pagrindo.
- Įspauskite instrumento rankenos galiuką į vožtuvo laikiklio angą, kol jis tvirtai užsifiksuos (10 pav.). Atsargiai iškelkite vožtuvą iš talpyklės ir nustumkite laikiklio plokštelę nuo laikiklio.

Atsargiai ir švelniai suimkite siuvimo žiedą pirštine apmauta ranka bei švelniai pasukite instrumento rankeną bet kuria kryptimi. Vožtuvas turi lengvai sukstis siuvimo žiede. Nustokite bandyti sukima, kai orientacinė žymė bus sulygiuota su sukimosi ašimi.

ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei vožtuvas lengvai nesisuka. Naudokite kitą vožtuvą ir susitarkite dėl gražinimo susisiekę su „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnyba.

9 pav. Išorinės talpyklės atidarymas



10 pav. Instrumento rankenos įstatymas

- Patikrinkite, ar serijos numerio žymė atitinka etiketę ant išorinės talpyklės.

ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE „On-X“ protezinio širdies vožtuvo, jei serijos numerio žymė nesutampa su talpyklės etikete. Naudokite kitą vožtuvą ir susitarkite dėl gražinimo susisiekę su „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnyba.

- Nuimkite serijos numerio etiketę, nukirpdami siūlą, kuriuo ji pritvirtinta prie vožtuvo. Pageidaujant, etiketę galima naudoti norint standartinių principų metodais patikrinti sterilumą iš karto po etiketės nuėmimo.
- Dabar vožtuvas paruoštas implantuoti. Kad implantuojant būtų lengviau nustatyti padėtį, galima sulenkti instrumento rankenos kotą, suėmus rankenos ir koto galus ir juos sulenkus. Saugokitės, kad nesuimtumėte vožtuvo.

ĮSPĖJIMAS: NENAUDOKITE vožtuvo kaip priemonės rankenai sulenkti. Taip galima sugadinti vožtuvą ir gali atsirasti mechaninis gedimas.

9.4 Prietaiso implantavimas

ĮSPĖJIMAS: visus priedų instrumentus prieš naudojimą būtina nuvalyti ir sterilizuoti, laikantis instrumentų instrukcijų.

Matavimas

Matuodami apvalias angas, naudokite tik „On-X“ protezinio širdies vožtuvo primatavimo prietaisus. Primatavimo prietaisai apima cilindrinį, kūginį ir aortą atkartojantį galus. Kad būtų lengviau pasirinkti primatavimo prietaisą, žr. 2 lentelę.

Cilindriniai primatavimo prietaisai atitinka 19–25 mm vožtuvų dydžius. Kūginiai primatavimo prietaisai atitinka 27 / 29 mm ir 31 / 33 mm vožtuvo dydį. Šio tipo primatavimo prietaisai gali būti naudojami tiek su aortos, tiek su mitraliniais vožtuvais.

Tinkamas vožtuvo dydis nustatomas įstačius primatavimo prietaisą į apvalią angą taip, kad jis gerai tilptų ir jam nebūtų ankšta. Prietaisui tinkamai įtilpus, atitinkamas vožtuvo dydis nustatomas pagal primatavimo prietaiso identifikatorių. „On-X“ mitraliniai „Conform-X“ proteziniai širdies vožtuvai gali būti naudojami, kai tinkamai telpantis prietaisas yra nuo 25 iki 33 dydžio.

Aortą atkartojantys primatavimo prietaisai tiekiami visų aortos vožtuvų dydžių. Naudojant 19–25 mm dydžių aortos vožtuvus, aortą atkartojantys primatavimo prietaisai naudojami norint patikrinti, ar aortos vožtuvą galima tinkamai įstatyti į apvalią angą, ir ar niekas netrukdo vainikinėms arterijoms. 19–25 mm dydžių standartinių, „Conform-X“ ir anatominių siuvimo žiedų konfigūracijų aortos vožtuvai pagaminti taip, kad tilptų implanto apvalioje angoje, ir kad išlindusi į apačią plėtėjanti angies dalis liktų žiede, o siuvimo žiedas būtų apvalios angos viduje ir virš jos (11 pav.).

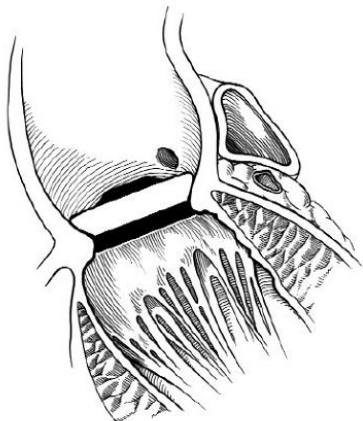
ĮSPĖJIMAS: NEMATUOKITE 19–25 mm dydžio aortos vožtuvo siuvimo žiedo, kad įtalpintumėte jį į apvalią angą.

27 / 29 mm dydžio standartinių, „Conform-X“ ir anatominių siuvimo žiedų konfigūracijų aortos vožtuvai skirti įstatyti apvalios angos viduje ir turi formą atkartojantį primatavimo prietaisą, kad būtų imituotas šis padėties nustatymas.

Visi mitraliniai vožtuvai, įskaitant „On-X“ mitralinį „Conform-X“ protezinį širdies vožtuvą, skirti įstatyti virš apvalios angos (12 pav.).

PERSPĖJIMAS: saugokitės, kad nenustatytumėte per didelio vožtuvo dydžio, nes gali atsirasti vožtuvo funkcijos trikdžių.

11 pav. Aortą atkartojantys primatavimo prietaisai, kuriais tikrinami aortos vožtuvai



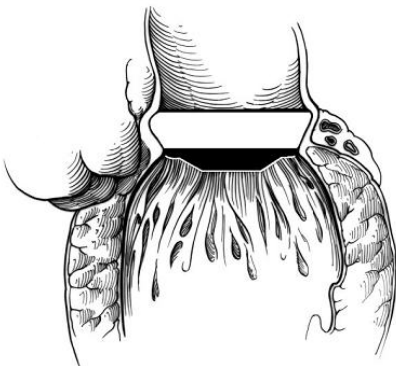
9.5 Siuvimo technika

Siuvimo technikos skiriasi, atsižvelgiant į implantuojančio chirurgo pasirinkimą ir paciento būklę. Aortos vožtuvas sukurtas taip, kad audinio apvali anga būtų greta vožtuvo angos išplatėjimo. Remiantis bendruoju chirurgų susitarimu, neišverčiamos pertraukiamos matracinės siūlės su tamponais ar be jų technika užtikrina geriausią vožtuvo apvalios angos atitiktį išoriniam į apačią platančios dalies paviršiui.

Mitraliniai vožtuvai paprastai implantuojami naudojant išverčiamos matracinės siūlės su tamponais ar be jų techniką, nors neišverčiamos ištisinės siūlės technika taip pat sėkmingai naudojama.

PERSPĖJIMAS: įstatydami vožtuvą, įsitikinkite, kad jokios siuvimo medžiagos ar anatomicinės struktūros netrukdo judėti burėms. Vožtuvo sukimosi pajėgumas gali padėti apsaugoti nuo nenormalios likutinės patologijos, kuri galėtų trukdyti judėti burėms.

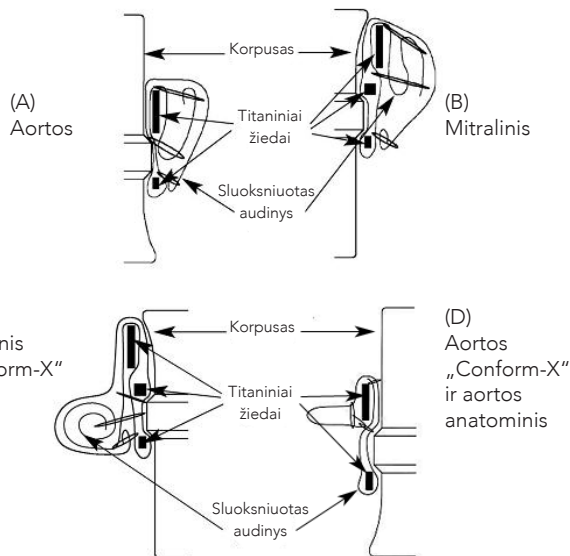
12 pav. Vožtuvo padėties nustatymas virš apvalios angos



Siūlės turi pereiti per siuvimo žiedo vidurio tašką. Taip siuvimo žiedas gali likti lankstus ir atitikti apvalią angą. Tai neleidžia siuvimo adatai prisiliesti prie titano žiedų, kurie įstatyti į siuvimo žiedą (13 pav.). Orientacinės žymės ant siuvimo žiedo gali būti naudojamos siekiant palengvinti siūlės vietos nustatymą.

PERSPĖJIMAS: jei naudojamas anatomicinis siuvimo žiedas, siūlės ties trimis vožtuvo jungtimis turi atitikti tris orientacines žymes ant siuvimo žiedo.

13 pav. Siuvimo žiedo skerspjūviai

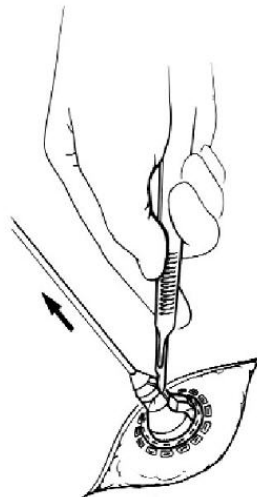


Kai visos siūlės yra savo vietose, vožtuvas įstumiamas į apvalią angą ir siūlės surišamos. Jei naudojami aortos vožtuvai, patariama pirmuosius 3 mazgus surišti lygiagrečiai vienas kitam tarpo tarp jungčių viduryje, kad vožtuvas būtų stabilizuotas apvalioje angoje. Laikiklis nuimamas nuo vožtuvo atsargiai nukerpant likusį siūlą, kaip pavaizduota 14 pav., tuomet atsargiai nukeliant vožtuvo laikiklį su rankena nuo vožtuvo.

ĮSPĖJIMAS: NEBANDYKITE pakartotinai įstatyti nuimto vožtuvo laikiklio į vožtuvą. Aortos ir mitralinis vožtuvai turi vienakrypčius vožtuvo laikiklius, konkrečiai pritaikytus kiekvienam vožtuvo tipui. (2 pav.)

PERSPĖJIMAS: siūlių mazgai turi būti nukerpami trumpai, kad nebūtų jokių galimų trukdžių judėti burėms.

14 pav. Vožtuvo laikiklio nuėmimas



9.6 Burių judėjimo įvertinimas ir vožtuvo sukimasis

Burių judėjimo bandymas

Įstačius vožtuvą, būtina patikrinti, ar burės gali laisvai judėti. Norėdami patikrinti burių judėjimą, naudokite rotatoriaus zondą arba burių zondą, kad švelniai pajudintumėte bures ir patikrintumėte, ar jos laisvai atsidaro ir užsidaro.

ĮSPĖJIMAS: burių judėjimą tikrinkite tik su „On-XLTI“ gaminamu „On-X“ burių zonu arba burių zonu, esančiu rotatoriaus gale.

Sukimasis

Jei burės laisvai nejudą, švelniai sukite vožtuvą bet kuria kryptimi, kol jis pasieks padėtį, kurioje burės niekas netrukdo.

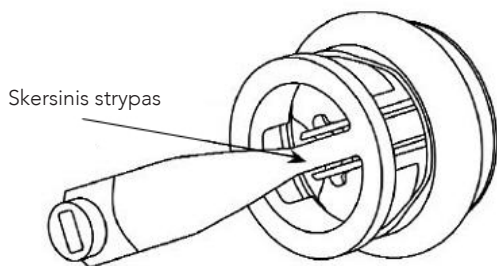
PERSPĖJIMAS: nebandykite sukti vožtuvo, jei jaučiate didelį pasipriešinimą sukimuisi. Sukimo momentas, reikalingas sukant vožtuvą jo vietoje, turi būti maždaug toks pat, kaip sukimo momentas, reikalingas tikrinant sukimąsi prieš implantavimą. Jei norint pasukti reikalingas kur kas didesnis sukimo momentas, sukti nebandykite. Jei sukti būtina, tačiau to atlikti nepavyksta, išimkite vožtuvą.

Rotatorių galima naudoti su pritvirtinta instrumento rankena arba be jos. Jei reikia, pritvirtinkite instrumento rankeną prie rotatoriaus įstatydami instrumento rankenos galiuką į angą, esančią rotatoriaus rankenos gale, kol jis tvirtai užsifiksuos reikiamoje padėtyje.

ĮSPĖJIMAS: norėdami pasukti vožtuvą savo vietoje, naudokite tik „On-XLTI“ gaminamą „On-X“ rotatorių. Naudokite tik atitinkamo dydžio rotatorių. Naudojant netinkamo dydžio rotatorių, galima pažeisti vožtuvą.

Rotatoriaus burių zondui esant tarp burių, o skersiniam strypui susilygiavus su vožtuvo burių sukimosi ašimi, atsargiai įstatykite vožtuvo rotatorių, kol jis lengvai įsistatys reikiamoje vietoje (15 pav.).

15 pav. Vožtuvo rotatoriaus įstatymas



PERSPĖJIMAS: įstatant rotatorių, neturi būti jaučiamas joks pasipriešinimas. Jei jaučiamas pasipriešinimas, sustokite, nuimkite ir iš naujo sulygiuokite rotatorių, tada bandykite jį įstatyti iš naujo.

Pasukę, iš naujo patikrinkite burių judėjimą. Jei burės lengvai nesisuka, išimkite vožtuvą.

9.7 Vožtuvo orientavimas

Aortos vožtuvas

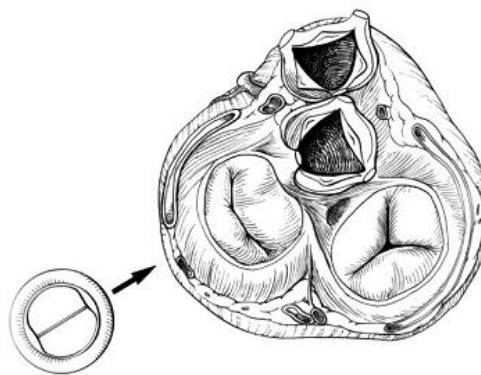
Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, pirmenybė neteikiama jokiai aortos „On-X“ protezinių širdies vožtuvų su standartinių, „Conform-X“ ar anatominių siuvimo žiedų konfigūracijomis padėčiai.

PERSPĖJIMAS: implantavę vožtuvą, vizualiai patikrinkite, ar nėra jokių galimų vainikinės arterijos angos trukdžių.

Mitralinis vožtuvas

Remiantis literatūros duomenimis, mitralinio vožtuvo sukimosi ašies padėtis turi būti priešinga anatomijai. Žr. 16 pav.

16 pav. Anatomijai priešinga mitralinio vožtuvo sukimosi ašies padėtis



Mitralinis standartinis ir „Conform-X“

10. INFORMACIJA PO OPERACIJOS

10.1 Magnetinio rezonanso vaizdavimo (MRI) suderinamumas

*Pastaba. Šios MRI išvados taikytinos visiems „On-X“ protezinio širdies vožtuvo dydžiams ir siuvimo manžetės konfigūracijoms.

Sąlyginai saugu naudoti MR aplinkoje



Nustatyta, kad 25–33* dydžio „On-X“ protezinis širdies vožtuvas, mitralinis „Conform-X“ širdies vožtuvo protezas yra sąlyginai saugus naudoti MR aplinkoje, atsižvelgiant į terminologiją, nurodytą „American Society for Testing and Materials (ASTM) International“ (Amerikos bandymų ir medžiagų draugija) dokumente, pavadinimu: F2503-08. Standartinė praktika, skirta medicininių prietaisų ir kitų daiktų saugumui žymėti magnetinio rezonanso aplinkoje. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania“.

Atlikus neklinikinius tyrimus, nustatyta, kad 25–33 dydžio „On-X“ mitralinio „Conform-X“ širdies vožtuvo protezas yra sąlyginai saugus naudoti MR aplinkoje. Pacientą su šiuo prietaisu galima saugiai skenuoti iš karto po implantavimo, esant toliau nurodytoms sąlygoms.

Statinis magnetinis laukas

- Statinis magnetinis laukas: 3 teslos arba mažiau.
- Didžiausias erdvinio gradiento magnetinis laukas: 720 gausų/cm ar mažiau.

Su MRT susijęs šilimas

Atlikus neklinikinius tyrimus, 25–33 dydžio „On-X“ protezinis širdies vožtuvas, mitralinis „Conform-X“ širdies vožtuvo protezas pasiekė toliau nurodytą temperatūros padidėjimą per MRT procedūrą, atliktą 15 min. skenuojant (t. y. per vieną impulsų seką) 3 teslų (3 T / 128 MHz, „Excite“, „HDx“, 14X.M5 programinė įranga, „General Electric Healthcare“, Milwaukee, WI) MR sistemoje:

didžiausias temperatūros pokytis: +1,6 °C.

Todėl atlikus su MRT susijusio šilimo bandymus su 25–33 dydžio „On-X“ mitralinio „Conform-X“ širdies vožtuvo protezu naudojant perdavimo / priėmimo RD kūno ritę 3 teslų MR sistemoje, pranešta, kad vidutinė viso kūno SAR buvo 2,9 W/kg (t. y. su kalorimetrija susijusi išmatuota vidutinė viso kūno vertė – 2,7 W/kg), o tai rodo, kad didžiausias šilumos padidėjimas esant šioms konkrečioms sąlygoms buvo lygus +1,6 °C ar mažiau.

Informacija apie artefaktus

MR vaizdo kokybė gali suprastėti, jei dominanti sritis yra toje pačioje srityje arba santykinai arti 25–33 dydžio „On-X“ mitralinio „Conform-X“ širdies vožtuvo protezo padėties. Todėl gali reikėti optimizuoti MR vaizdavimo parametrus, kad būtų kompensuotas šio prietaiso buvimas.

Impulsų seka	Tuščio signalo dydis (mm ²)	Plokštumos padėtis
T1-SE	1.090	Lygiagrečiai
T1-SE	686	Statmena
GRE	1.478	Lygiagrečiai
GRE	1.014	Statmena

10.2 Prekių gražinimas

Norint gražinti bet kokį gaminį, būtinas išankstinis „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnybos leidimas. Jei turite bet kokių klausimų dėl vožtuvo arba jei norite gauti leidimą gražinti, kreipkitės į klientų aptarnavimo tarnybą.

Licencija suteikta pagal JAV patentus 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; serijos Nr. 09/010,449 (leidžiamas); serijos Nr. 09/224,816 (leidžiamas) ir kitus leidimus bei nagrinėjamus patentus.

11. PACIENTO INFORMACIJA

11.1 Paciento registracija

Kiekvienoje vožtuvo pakuotėje yra paciento įrašų kortelė ir implanto registracijos kortelė. „On-XLTI“ reikalauja iš karto užpildyti implanto registracijos kortelę ir gražinti el. laiško kopiją „On-XLTI“ klientų aptarnavimo tarnybai. Kelių vožtuvų implantų atveju užpildykite kiekvieno vožtuvo kortelę. „On-XLTI“ šiuos duomenis naudos pranešimų ir ligoninės atsargų papildymo tikslais. Visa pacientų informacija išlieka griežtai konfidenciali, o pacientą identifikuojančios informacijos atskleidimas gali būti atmestas, jei tai leidžia įstatymas.

11.2 Paciento įrašų kortelė

Paciento įrašų kortelė pateikiama su protezu. Pacientus reikia paskatinti užpildyti kortelę ir ją visada nešiotis su savimi.

11.3 Paciento informacinis bukletas

„On-XLTI“ siūlo paciento informacijos bukletą, kurį gydytojas gali pasirinkti pateikti pacientui prieš jį išleidžiant iš ligoninės. Šio bukletu kopijas galima gauti paprašius savo „On-XLTI“ pardavimo atstovo.

12. GARANTIJŲ ATSIKALYMAS

Dėl pirmiau išvardytų komplikacijų, kurios gali pasireikšti naudojant bet kurį širdies vožtuvo protezą, ir pirmiau paminėtų žalos galimybių prieš implantuojant, implantuojant arba po implantavimo „On-XLTI“ garantuoja tik tai, kad gaminys atitiks „On-XLTI“ standartines specifikacijas. „On-XLTI“ neteikia jokių kitų garantijų dėl naudojamo gaminio funkcionavimo, o „On-XLTI“ nepriima jokios rizikos, susijusios su šio gaminio naudojimo rezultatais. Visą riziką, susijusią su gaminio naudojimu, prisiima pirkėjas. „On-XLTI“ atsisako visų kitų su gaminiu susijusių aiškiai išreikštų ar numanomų garantijų, įskaitant (bet tuo neapsiribojant) garantijas, susijusias su gaminio prekyba ar tinkamumu konkrečiam tikslui. „On-XLTI“ nebus atsakinga už jokių tiesioginių, specialiuosius, pasekminių ar atsitiktinių nuostolių, žalą ar išlaidas, susijusias su gaminio naudojimu. Joks asmuo neturi įgaliojimų keisti bet kurių iš šių sąlygų ar įpareigoti „On-XLTI“ prisiimti bet kokią papildomą atsakomybę ar garantiją, susijusią su gaminio naudojimu.

A PRIEDAS

Klinikinė informacija, kurios reikalauja FDA (JAV)

1. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI

Per Europoje atliktą tyrimą prieš gaminiui patenkant į rinką iš viso implantuoti 184 aortos „On-X“ proteziniai širdies vožtuvai 184 pacientams 11-oje centrų. Vidutinis stebėjimo laikotarpis buvo 2,2 m. (0–4,0 m. intervalas), o bendrasis pacientų stebėjimo laikotarpis – 411,8 m. Mitralinio vožtuvo padėtyje implantuoti 229 vožtuvai 229 pacientams 16-oje centrų. Vidutinis mitralinių vožtuvų stebėjimo laikotarpis buvo 1,8 m. (0–4,5 m. intervalas), o bendrasis pacientų stebėjimo laikotarpis – 417,9 m.

Iš pacientų su aortos vožtuvais per tyrimą iš viso mirė 7 pacientai. 2 iš šių mirčių buvo charakterizuotos kaip susijusios su vožtuvu. Su aortos vožtuvais susijusių mirčių priežastys buvo ankstyva tromboembolija (1 pacientas) ir staigi, nepaaiškina mirtis (1 pacientas). Iš pacientų su mitraliniais vožtuvais per tyrimą iš viso mirė 18 pacientų. 3 iš šių mirčių buvo charakterizuotos kaip susijusios su vožtuvu. Su mitraliniu vožtuvu susijusių mirčių priežastys buvo ankstyvas, nekontroliuojamas kraujavimas (1 pacientas) ir staigi, nepaaiškina mirtis (2 pacientai).

1.1 Pastebėti nepageidaujami reiškiniai

Nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta per klinikinį tyrimą, nurodyti 3 ir 4 lentelėse

2. KLINIKINIAI TYRIMAI

2.1 Bandymai prieš patenkant į rinką

„On-X“ protezinio širdies vožtuvo klinikiniai tyrimai prieš gaminiui patenkant į rinką skirti vožtuvo saugumui ir veiksmingumui keičiant aortos ir mitralinius vožtuvus iširti. Pacientai, kuriems reikėjo atlikti izoliuotą aortos širdies vožtuvo keitimo operaciją, į tarptautinį daugiacentrį, perspektyvinį, neatsitiktinių imčių tyrimą su retrospektyvinėmis kontrolės priemonėmis buvo įtraukti nuo 1996 m. iki 2000 m. 11-oje centrų. Pacientai, kuriems reikėjo atlikti izoliuotą mitralinio širdies vožtuvo keitimo operaciją, į tarptautinį, daugiacentrį, perspektyvinį, neatsitiktinių imčių tyrimą su retrospektyvinėmis kontrolės priemonėmis buvo įtraukti nuo 1996 m. iki 2001 m. 16-oje centrų.

Aortos vožtuvų grupė apėmė 184 pacientus (121 vyrą, 63 moteris), kurių amžius buvo nuo 20 iki 80 m. (vidurkis – 60,2 m.). Bendrasis pacientų stebėjimo laikotarpis buvo 411,8 m., o vidutinis stebėjimo laikotarpis – 2,2 m. (SN = 0,8 m., intervalas = 0–4,0 m.). Mitralinų vožtuvų grupė apėmė 229 pacientus (86 vyrus, 143 moteris), kurių amžius buvo nuo 21 iki 78 m. (vidurkis – 59,2 m.). Bendrasis pacientų stebėjimo laikotarpis buvo 417,9 m., o vidutinis stebėjimo laikotarpis – 1,8 m. (SN = 1,3 m., intervalas = 0–4,5 m.). 5 ir 6 lentelėse pateikiami priešoperaciniai ir operaciniai pacientų demografiniai duomenys. 1 diagra-

moje pavaizduotas pacientų su implantuotais vožtuvais skaičius ir stebėjimo trukmė. 7 lentelėje pateikiama implantų informacija pagal vožtuvo dydį, įskaitant pacientų su implantuotais vožtuvais skaičių ir pacientų stebėjimo metų skaičių.

Tyrimo užfiksuotos saugumo vertinamosios baigtys buvo komplikacijos; tam tikrų komplikacijų nebuvimui ar buvimui patvirtinti naudotos kraujo analizės. Saugos rezultatai pateikiami 3 ir 4 lentelėse Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikacija ir echokardiografiniai vertinimai. NYHA ir kraujo duomenys buvo surinkti prieš operaciją, per operaciją ir po operacijos praėjus 3–6 mėnesiams bei po vienerių metų, o tada renkami kasmet. Hemodinaminiai duomenys buvo surinkti išleidžiant iš ligoninės ir po vienerių metų. 8 ir 9 lentelėse pateikiami šie veiksmingumo rezultatai.

2.2 Žemiausių planinių rodiklių antikoaguliacijos tyrimas po patekimo į rinką

Perspektyvinis atsitiktinių imčių „On-X“ antikoaguliacijos klinikinis tyrimas (PROACT) skirtas įvertinti, ar saugu ir veiksminga pacientams su implantuotu „On-X“ proteziniu širdies vožtuvu taikyti mažiau agresyvių antikoaguliacinį gydymą, nei šiuo metu rekomenduojama Amerikos kardiologijos kolegijos / Amerikos širdies asociacijos (ACC / AHA) arba Amerikos krūtinės gydytojų kolegijos (ACCP) gairėse dėl pacientų, kuriems implantuojami dviburiai mechaninių vožtuvų protezai. Pirmosios grupės, užbaigusios įtraukimą į tyrimą ir analizę, duomenys buvo naudojami lyginant standartinį antikoaguliacinį gydymą ir 1,5–2,0 tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tikslą didelės rizikos pacientams, kuriems reikia atlikti aortos vožtuvo keitimo (AVR) operaciją.

Tyrimo projektas ir pacientų pasirinkimas

PROACT didelės rizikos pacientų dalies tyrimas buvo perspektyvinis, atsitiktinių imčių, neužkoduotas, kontroliuojamas tyrimas, kuriame buvo lyginami rezultatai atlikus AVR su „On-X“ vožtuvu. Tai buvo daugiacentris tyrimas, sudarytas iš 36 centrų Šiaurės Amerikoje, iš kurių 35 centrai buvo Jungtinėse Amerikos Valstijose ir 1 centras Kanadoje. Į šią AVR pacientų, kuriems yra didelė vožtuvo trombozės ir tromboembolijos rizika, grupę iš viso atrinkti 425 pacientai. Įtraukimas į tyrimą prasidėjo 2006 m. birželį ir didelės rizikos AVR grupės pacientams baigėsi 2009 m. spalį. Šiai ataskaitai parengti buvo pasiekiami stebėjimo duomenys, surinkti iki 2014 m. rugsėjo 1 d. Pirminės vertinamosios baigtys buvo vožtuvo trombozės, tromboembolijos, kraujavimo, pakartotinės operacijos, eksplantavimo ir mirštamumo dėl bet kokių priežasčių bei susijusio su vožtuvu įverčiai, kaip apibrėžta Krūtinės ląstos chirurgų draugijos / Amerikos krūtinės ląstos chirurgijos draugijos (STS / AATS) gairėse dėl vožtuvų tyrimų. Buvo ketinama įvertinti 2 grupių lygiavertiškumą, naudojant sudėtinį vožtuvo trombozės, tromboembolijos ir kraujavimo įvertį bei 1,5 % lygiavertiškumo skirtumą (absoliutųjį). Mėginio

dydžio nustatymas buvo apibrėžtas naudojant 1-pusį proporcijų tyrimą su 0,05 I tipo paklaida ir 80 % gebėjimu iširti lygiavertiškumo hipotezę.

Pacientų įtraukimo kriterijai

Toliau nurodyta, kokie buvo pacientų įtraukimo kriterijai.

1. Pacientai su klinicine izoliuotos AVR operacijos indikacija.
2. Pacientai su toliau nurodytomis būklėmis, dėl kurių jie priskiriami „didelės rizikos“ grupei: lėtinis prieširdžių virpėjimas, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija < 30 %, > 50 mm padidėjęs kairiojo prieširdžio skersmuo, spontaniniai echokardiografiniai kontrastai kairiajame prieširdyje, pataloginės kraujagyslių savybės, neurologiniai reiškiniai, padidėjęs krešėjimas (apibrėžtas toliau), kairiojo arba dešiniojo skilvelio aneurizma, trombocitų trūkumo atsakas į aspiriną arba klopido grelį ir moterys, kurioms taikoma pakaitinė estrogenų terapija.
3. Buvo leista kartu atlikti širdies operaciją, įskaitant vainikinių arterijų šuntavimo operaciją, mitralinio arba triburio vožtuvo korekciją, kylančiosios aortos keitimą ir labirinto procedūrą.
4. Suaugę pacientai (bent 18 metų amžiaus).

Pacientų neįtraukimo kriterijai

Toliau nurodyta, kokie buvo pagrindiniai pacientų neįtraukimo kriterijai.

1. Dešinėsios pusės vožtuvo keitimas.
2. Dvigubas (aortos ir mitralinio) vožtuvo keitimas.
3. Pacientai, kuriems per implantavimą pasireiškia aktyvus endokarditas.
4. Anksčiau patvirtintas arba įtartas tromboembolinis reiškinys arba tromboflebitas, pasireiškęs arba išnykęs per paskutinius metus iki įtraukimo į tyrimą.
5. Pacientai, kurių būklė kritinė.

Padidėjęs krešėjimas AVR pacientams nustatytas prieš operaciją ir prieš gydymo varfarinu inicijavimą atlikus šiuos kraujo tyrimus: atsparumo aktyvintam baltymui C (V faktoriaus Leideno mutacija), protrombino mutacijos, antitrombino III aktyvumo, baltymo C aktyvumo, baltymo S aktyvumo, faktoriaus VIII aktyvumo ir mažo tankio lipoproteino cholesterolio. AVR pacientų atsparumas aspirinui arba klopido greliui nustatytas pagal klinikinių laboratorinių tyrimų rezultatus: 11-dehidrotromboksano B2 šlapime (vėliau pakeistas tromboksano A2 kraujyje tyrimu), vartojant aspiriną, ir P2Y12 slopinimo, vartojant klopido grelį.

Atsitiktinis tyrimo ir kontrolinės grupių paskirstymas

Visiems pacientams pirmuosius 3 mėnesius po operacijos buvo skirtas profilaktinis gydymas varfarinu su tiksliu 2,0–3,0 TNS ir 81 mg aspirino dozė per parą. Praėjus 90 dienų po operacijos, buvo atliktas atsitiktinis paskirstymas naudojant standartinį atsitiktinio paskirstymo Mersenne Twister algoritmą per internetinį atsitiktinio paskirstymo modulį.

Tyrimo grupė: pirmuosius 3 mėnesius po operacijos buvo vartotas varfarinas (tikslinis TNS 2,0–3,0) ir 81 mg per parą aspirino dozė. Po 3 mėnesių varfarino dozė buvo sumažinta iki 1,5–2,0 tikslinio TNS ir buvo vartojama 81 mg per parą aspirino dozė.

Kontrolinė grupė: visu tyrimo laikotarpiu po operacijos buvo vartotas varfarinas (tikslinis TNS 2,0–3,0) ir 81 mg per parą aspirino dozė.

Visi tyrimo grupės pacientai, kuriems pasireiškė tromboembolinių reiškiniai, buvo perkelti į standartinio antikoaguliacinio gydymo grupę (2,0–3,0 TNS ir 81 mg per parą aspirino dozė), nors šie pacientai liko tyrimo grupėje kaip ketinami gydyti.

Pirminės vertinamosios baigtys

Pirminės vertinamosios baigtys apėmė smarkaus kraujavimo reiškinius, nedidelio kraujavimo reiškinius, praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP), išeminį insultą, periferinę tromboemboliją, vožtuvo trombozę, šių reiškinų derinius, pakartotinę operaciją, eksplantavimą ir mirštumą dėl bet kokių priežasčių bei susijusį su vožtuvu.

Antrinės vertinamosios baigtys

Antrinės vertinamosios baigtys apėmė endokarditą, hemolizę, hemolizinę anemiją, paravulvinį nesandarumą, struktūrinę ir nestruktūrinę disfunkciją, pooperacinę Niu-Jorko širdies asociacijos funkcijų klasę ir echokardiografinę hemodinamiką (maksimalus gradientas, vidutinis gradientas, efektyvus angos plotas ir vožtuvų regurgitacija).

Stebėjimo planas

Pacientai buvo stebimi per asmeninius vizitus į tyrimo centrus praėjus 3 mėnesiams, 6 mėnesiams ir 1 metams po operacijos, o tuomet kiekvienais metais 2–5 metus ir ne daugiau nei 8 metus po operacijos, kad būtų surinkta būtinų 800 pacientų stebėjimo metų duomenų, kurių reikalauja FDA. Per šiuos vizitus buvo atliekama elektrokardiografija arba echokardiografija, kaip reikalaujama pagal protokolą ir kaip indikuojama kliniškai. Visi pacientai, kuriems ir toliau buvo taikomas gydymas varfarinu, buvo stebimi kas savaitę namuose atliekant TNS tyrimą ir susisiekiant centro telefono numeriu ar per internetinę duomenų bazę. Stebėjimo laikotarpis truko iki 2014 m. rugsėjo 1 d. ir buvo užbaigtas su 98 % pacientų.

TNS valdymas

Atsitiktinio paskirstymo etape visi pacientai gavo namuose naudoti skirtą TNS stebėjimo prietaisą. TNS kontrolė buvo užtikrinama kas savaitę atliekant tyrimą namuose ir klinikiniuose centruose koreguojant varfarino dozę, kad būtų sumažintas TNS kintamumas ir padidinta TNS tikslinio intervalo trukmė. Stebėjimo namuose atitiktis buvo nustatoma pagal kas mėnesį atliktų tyrimų dažnumą.

Statistinė analizė

Buvo pateikti daugybės matavimų aprašomieji statistiniai duomenys, įskaitant vidutinį ir standartinį nuokrypį. Anksčiau nepageidaujami reiškiniai buvo reiškiniai, pasireiškę prieš atsitiktinį paskirstymą, kurie buvo apskaičiuoti procentinėmis vertėmis. Vėlyvųjų (po atsitiktinio paskirstymo) linearizuotų nepageidaujamų reiškinų įverčiai % per pacientų stebėjimo metus („pt-yr“) buvo apskaičiuoti pagal saugumo populiaciją, įskaitant visus pacientus, kurie vartojo bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę. Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivės buvo apskaičiuotos pagal laiko ir įvykio informaciją, pradedant nuo pirmojo įvykio atsitiktinio paskirstymo, analizės buvo atliekamos naudojant 9.2 versijos statistinės analizės sistemų programinę įrangą (SAS institutas, „Cary“, NC).

REZULTATAI

Nuo 2006 m. birželio iki 2009 m. spalio 425 pacientai buvo įtraukti į PROACT tyrimo didelės rizikos AVR grupę. Praėjus 3 mėnesiams po operacijos, iš šių 425 pacientų 185 pacientai atsitiktine tvarka buvo paskirti į tyrimo grupę, o 190 pacientų – į kontrolinę grupę. Iki 2014 m. rugsėjo 1 d. vidutinis stebėjimo laikotarpis buvo 3,82 m. (878,6 kontrolinės grupės pacientų stebėjimo m. ir 766,2 tyrimo grupės pacientų stebėjimo m.). Likę 50 pacientų buvo pašalinti iš tyrimo prieš atsitiktinį paskirstymą dėl šių priežasčių: mirtis (n = 8), neįtraukimas dėl nepageidaujamų reiškinų pagal protokolą (n = 10), atlikta kita operacija arba neatlikta jokia operacija (n = 14), paciento pasitraukimas arba gydytojo nurodymas pasitraukti (n = 11), atitikimas neįtraukimo kriterijams pagal protokolą (n = 3), eksplantavimas (n = 1) ir galimybės stebėti praradimas (n = 3).

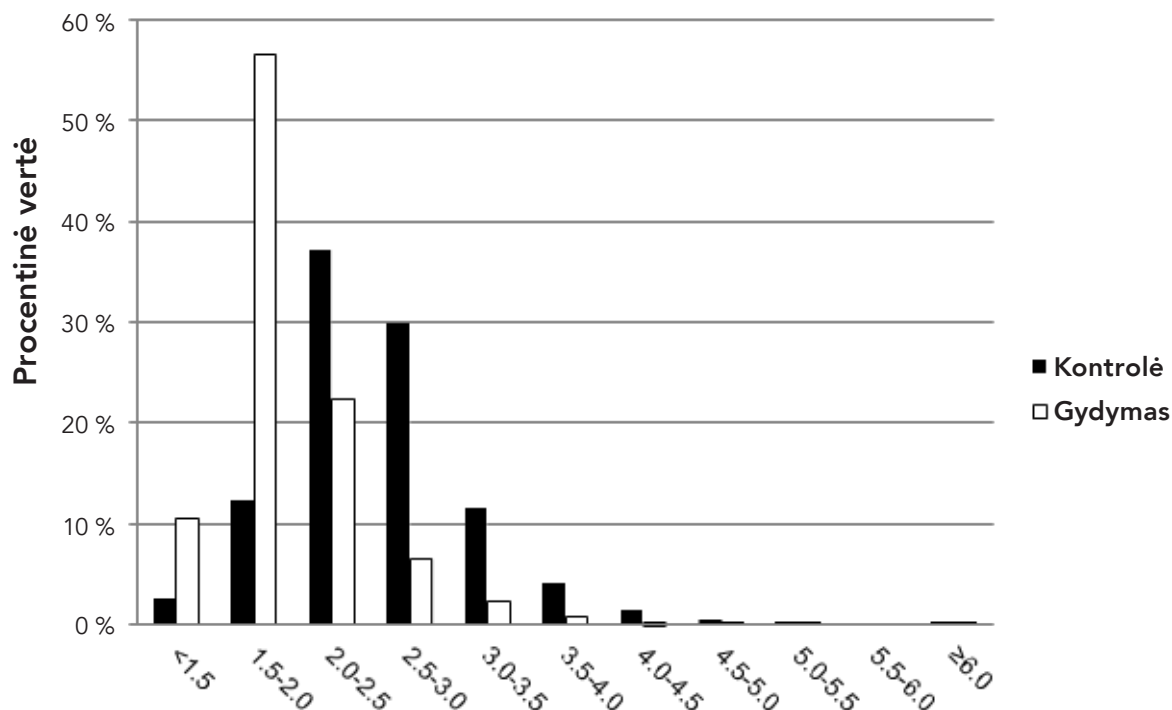
Vidutinis kontrolinės grupės pacientų amžius operuojant buvo $55,8 \pm 12,0$ m. (intervalas: 22–85), o tyrimo grupės pacientų – $54,1 \pm 13,0$ m. (intervalas: 20–83) ($p = 0,187$). Kontrolinėje ir tyrimo grupėse atitinkamai 81 % ir 80 % pacientų buvo vyrai ($p = 0,898$).

2 grupių palyginimo duomenys, susiję su natyviųjų vožtuvų pataloginėmis savybėmis, vožtuvo pažeidimu, priešoperacine Niujorko širdies asociacijos funkcijų klasifikacija, klinikiniais rizikos faktoriais ir nenormaliais laboratorinių tyrimų rezultatais, pateikti 10 lentelėje. Neaptikta jokių statistiškai reikšmingų skirtumų.

Pacientai buvo laikomi kaip minimaliai atitinkantys, jei jų tyrimų dažnumas buvo bent du kartus per mėnesį, apytiksliai du kartus dažniau nei įprastas TNS stebėjimas klinikos ambulatorijoje. Pacientai buvo laikomi kaip visiškai atitinkantys, jei jų tyrimų dažnumas buvo 2–3 kartus per mėnesį. Geriausiu atveju namuose atliekamo stebėjimo vidutinis intervalas tarp tyrimų turėtų būti 7 dienos. Šiame tyrime vidutinis intervalas tarp tyrimų abiejose grupėse buvo 9 dienos. Daugiau nei 80 % pacientų minimaliai atitiko stebėjimo namuose procedūras, > 20 % visiškai atitiko, o 96 % visų pacientų pabandė atlikti tyrimą namuose bent vieną kartą. Galiausiai 4 % pacientų iš viso atsisakė vykdyti TNS stebėjimą namuose ir buvo stebimi vietinių gydytojų per vizitus į kliniką. Vidutinis tyrimo grupės pacientų TNS buvo $1,89 \pm 0,49$ (mediana: 1,80) (tikslinis: 1,5–2,0), o kontrolinės grupės pacientų $2,50 \pm 0,63$ (mediana: 2,40) (tikslinis: 2,0–3,0).

17 pav. pavaizduotas TNS matavimų pasiskirstymas pagal grupes, vaizduojant mažesnius TNS lygius, išlaikytus tyrimo grupėje. Tyrimo grupės TNS matavimų tiksliniame

17 pav. TNS pasiskirstymas



intervale procentinė vertė buvo 64,1 %, o kontrolinės grupės – 70,4 %. Nepaisant siauresnio tikslinio intervalo, tyrimo grupės intervalo procentinė vertė buvo panaši į kontrolinės grupės vertę. TNS vidurkis ir mediana abiejose grupėse pateko į tikslinį intervalą. Kontrolinės grupės rodmenų > 3,0 arba < 1,5 procentinė vertė buvo 17,3 %, o tyrimo grupės atitinkamai 13,5 %.

Pirminių vertinamųjų baigčių reiškiniių rezultatai pateikti 11 lentelėje. Linearizuoti vėlyvųjų reiškiniių įverčiai parodė, kad tyrimo grupės pacientų reiškiniių įverčiai, susiję tiek su smarkiu, tiek su nedideliu kraujavimu, buvo mažesni.

2 grupių trombozinių reiškiniių įverčiai buvo panašūs. Kraujavimo reiškiniių skirtumas tarp 2 grupių buvo pastebimai palankesnis tyrimo grupėje. Be to, mirštamumas 2 grupėse buvo panašus; visi kitų antrinių su vožtuvu susijusių reiškiniių įverčiai, nepavaizduoti 11 lentelėje, buvo < 1 % per pacientų stebėjimo metus ir 2 grupėse buvo panašūs.

Prieš atsitiktinį paskirstymą 4 pacientai mirė per pirmąsias 30 dienų ir dar 4 mirė laikotarpiu tarp 30 ir 90 dienų. 4 ankstyvos mirtys buvo susijusios su kardiogeniniu šoku, daugybiniu organų nepakankamumu, biventrikuliniu nepakankamumu ir ateroemboline liga, dėl kurios pasireiškia inkstų nepakankamumas; visi reiškiniai pasireiškė per 2 dienas po operacijos. 4 pacientai mirė laikotarpiu tarp 30 ir 90 dienų po operacijos. Mirčių priežastys: staigi mirtis dėl nežinomų priežasčių, protezinis endokarditas, kraujavimas smegenyse ir aritmija.

Po atsitiktinio paskirstymo abiejose grupėse pasireiškė panašus staigios mirties atvejis (po 3 kiekvienoje grupėje). Kontrolinėje grupėje buvo 3 kardialinės mirtys, o tyrimo grupėje nė vienos. Su vožtuvu susijusios mirtys apėmė 2 kraujavimo smegenyse reiškiniius ir 1 kraujavimo iš virškinimo trakto reiškinį kontrolinėje grupėje bei 1 išeminį insultą ir 1 kraujavimo smegenyse reiškinį tyrimo grupėje. Likusios vėlyvos mirtys nepriklausomu teismo sprendimu buvo apibrėžtos kaip nesujusios su vožtuvu; jų buvo po 7 kiekvienoje grupėje.

Kokybinis pakartotinių operacijų ir eksplantavimo procedūrų vertinimas atskleidė, kad pakartotinių operacijų ir eksplantavimo procedūrų tipai ir priežastys 2 grupėse buvo panašūs. Prieš atsitiktinį paskirstymą dažniausia chirurginė procedūra buvo pakartotinis kraujavimo per operaciją, pasireiškusio 22 kartus (5,2 % iš 425 pacientų arba pusė visų kraujavimo per operaciją reiškiniių) tyrimas. Naujo širdies stimulatoriaus implantavimas per 14 dienų buvo antroji dažniausia procedūra, atlikta 19 pacientų (4,5 % iš 425 pacientų). Kitos ankstyvos procedūros buvo susijusios su kraujavimu iš virškinimo trakto, proteziniu endokarditu, pakartotiniu krūtinkaulio vielų įvedimu ir slaptu nėštumu; kiekvienas reiškinys pasireiškė po vieną kartą. Po atsitiktinio paskirstymo su vožtuvu susijusios pakartotinės operacijos buvo susijusios su proteziniu endokarditu, paravalvuliniu nesandarumu, tromboze, periferine tromboektomija, kraujavimu ir širdies transplantavimu. Bendrasis po atsitiktinio paskirstymo atliktų pakartotinių

operacijų įvertis kontrolinėje grupėje buvo 0,46 % per pacientų stebėjimo metus, o tyrimo grupėje – 0,91 % per pacientų stebėjimo metus. Eksplantavimo procedūrų įvertis kontrolinėje grupėje buvo 0,34 %, o tyrimo grupėje – 0,91 %. Pakartotinių operacijų ir eksplantavimo procedūrų tipai ir skaičiai grupėse buvo panašūs.

PSIP buvo apibrėžtas kaip neurologinis trūkumas, trunkantis ≤ 3 dienas. Kontrolinėje grupėje pasireiškė septyni (7) PSIP, kurių vidutinė trukmė buvo 1,6 dienos, o tyrimo grupėje pasireiškė 11 ir jų vidutinė trukmė buvo 1 diena. Jie visi buvo trumpos trukmės apakimas, nejautra, silpnumas arba dilgčiojimas, pasireiškę pacientams, kurių kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos skenavimo duomenys nerodė jokio kraujotakos sutrikimo arba naujo smegenų infarkto. Kontrolinėje grupėje pasireiškė septyni (7) išeminiai insultai, o tyrimo grupėje – 6. Iš jų po 3 kontrolinėje ir tyrimo grupėse išnyko per 3 dienas, tačiau kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos rezultatai buvo teigiami. Keturiems (4) kontrolinės grupės pacientams ir 2 tyrimo grupės pacientams pasireiškė ilgalaikis neurologinis trūkumas, o 1 tyrimo grupės pacientas mirė nuo insulto antrąją dieną po operacijos. Neurologinių tromboembolinių reiškiniių atvejai 2 grupėse buvo panašūs, kaip pavaizduota 11 lentelėje.

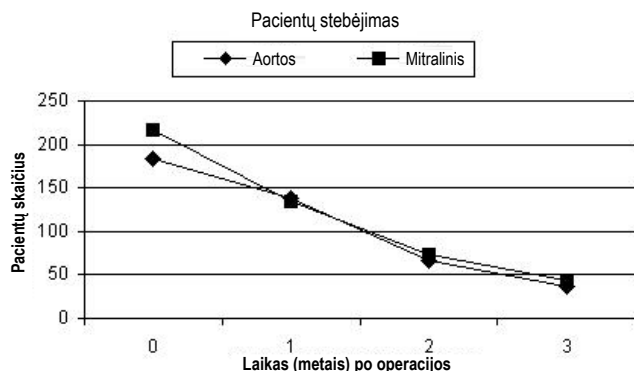
Vožtuvo trombozė kokybiškai skyrėsi nuo tromboembolijos visais 4 vožtuvo trombozės atvejais, pasireiškusiais pacientams, kurie nustojo vartoti varfariną nepaisydami gydytojo patarimo. Šie atvejai išspręsti eksplantavus vožtuvą (1 kontrolinėje grupėje ir 1 tyrimo grupėje), atlikus 1 tromboektomiją, 1 atvejis išsprendė savaime vėl ėmus vartoti varfariną. Visi 4 pacientai atsigavo.

Iš pirminių vertinamųjų baigčių reiškiniių kontrolinėje ir tyrimo grupėse 46 buvo smarkaus kraujavimo reiškiniai, 44 buvo nedidelio kraujavimo reiškiniai, 13 buvo išeminiai insultai ir 18 buvo PSIP. Smarkaus kraujavimo reiškiniai toliau buvo klasifikuojami į 5 kraujavimo smegenyse reiškiniius, 27 kraujavimo iš virškinimo trakto reiškiniius, 3 hematomas, 2 kraujavimo iš nosies reiškiniius ir 9 kitus kraujavimo reiškiniius. Kraujavimo smegenyse reiškiniai baigėsi 3 mirtimis ir 2 ilgalaikiais trūkumais. Išeminiai insultai baigėsi 1 mirtimi ir 6 ilgalaikiais trūkumais; 6 pacientai visiškai atsigavo per < 3 dienas. 11 lentelėje su kraujavimu ir su smegenimis susiję įvykiai skirstomi į pasireiškusius kontrolinėje grupėje ir pasireiškusius tyrimo grupėje.

Siekiant ištirti tyrimo hipotezes, buvo atliktos lygiavertiškumo analizės, kurių duomenys pavaizduoti 12 lentelėje. Šių analizių duomenys rodo, kad tyrimo grupė yra lygiavertė kontrolinei grupei, kai taikomas 1,5 % lygiavertiškumo skirtumas. Protokole buvo reikalaujama atlikti ir tikslų vykdymo kriterijų (OPC) palyginimą, kurio duomenys pavaizduoti 13 lentelėje. Tyrimas būtų laikomas sėkmingu, jei OPC reiškiniių įverčiai būtų mažesni nei du kartus didesni atitinkami OPC, kuriuos galima peržiūrėti lentelėje.

1 diagrama. Pacientų stebėjimas per laiką

Pacientai su implantuotu aortos vožtuvu N = 184,
Bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.
Pacientai su implantuotu mitraliniu vožtuvu N = 229,
Bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.



Stebimi pacientai, Nf	Išleidimas iš ligoninės	1 metai po operacijos			2 metai po operacijos			3 metai po operacijos		
		n	% (n/N) ⁴	n	% per pacientų stebėjimo metus	n	% per pacientų stebėjimo metus	n	% per pacientų stebėjimo metus	
Aortos	184			138	75,0 %	66	36,0 %	37	20,0 %	
Mitralinis	216			134	62,0 %	74	34,0 %	44	20,0 %	

3 lentelė: Pastebėtų nepageidaujamų aortos vožtuvo pakeitimo reiškinių dažnis¹

Visi pacientai su implantais, N = 184, bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.

Komplikacija	Ankstyvieji reiškiniai		Vėlyvieji reiškiniai ²		Reiškinys neопасireiškia ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	% per pacientų stebėjimo metus	1 metai po operacijos (n = 138)	3 metai po operacijos (n = 37)
Mirštamumas (visi atvejai)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mirštamumas (susijęs su vožtuvu)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditas	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Eksplantavimas	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemolizė⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hemoragija ⁶ (visi atvejai)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Hemoragija (smarki)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Perivalvulinis nesandarumas (visi atvejai)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Perivalvulinis nesandarumas (didelis)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Nestruktūrinė vožtuvo disfunkcija	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Pakartotinė operacija (susijusi su vožtuvu)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Struktūrinė vožtuvo disfunkcija	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolija	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombozė	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Pastabos:

- Duomenys neapima rezultatų, susijusių su dvigubu vožtuvo keitimu.
- Vėlyvieji reiškiniai apskaičiuoti kaip linearizuoti įverčiai pagal bendrusius pacientų stebėjimo metus.
- Reiškinų neопасireiškimo duomenys apskaičiuoti taikant Kaplan-Meier metodą. SE = standartinė paklaida.
- n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje; N = visas tyrimo pacientų skaičius.
- Pagrindinėje laboratorijoje atlikus kraujo tyrimus nustatyta, kad vožtuvus sukuria mažą visiškai kompensuojamą hemolizės lygį, kuriam būdingas padidėjęs SLDH su normaliu vidurkiu ir sumažėjęs haptoglobinas iki mažesnės nei normali vertė (69 % aortos vožtuvo keitimo (AVR) ir 65 % mitralinio vožtuvo keitimo (MVR) pacientams per 1 metus) bei visos kitos į normalų diapazoną patenkančios analitės.
- Ataskaitoje pranešta apie naudotas antikoaguliacines medžiagas. Tikslinis tarptautinis normalizuotas santykis buvo 2,5–3,5 (AVR) ir 3,0–4,5 (MVR).

4 lentelė: Pastebėtų nepageidaujamų mitralinio vožtuvo pakeitimo reiškinių dažnis¹

Visi pacientai su implantais, N = 229, bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.

Komplikacija	Ankstyvieji reiškiniai		Vėlyvieji reiškiniai ²		Reiškinys nebesireiškia ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	% per pacientų stebėjimo metus	1 metai po operacijos (n = 134)	3 metai po operacijos (n = 44)
Mirštamumas (visi atvejai)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mirštamumas (susijęs su vožtuvu)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditas	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Eksplantavimas	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolizė⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hemoragija ⁶ (visi atvejai)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Hemoragija (smarki)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Perivalvulinis nesandarumas (visi atvejai)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Perivalvulinis nesandarumas (didelis)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Nestruktūrinė vožtuvo disfunkcija	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Pakartotinė operacija (susijusi su vožtuvu)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Struktūrinė vožtuvo disfunkcija	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolija	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombozė	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Pastabos:

- Duomenys neapima rezultatų, susijusių su dvigubu vožtuvo keitimu.
- Vėlyvieji reiškiniai apskaičiuoti kaip linearizuoti įverčiai pagal bendrusius pacientų stebėjimo metus.
- Reiškinų nebesireiškimo duomenys apskaičiuoti taikant Kaplan-Meier metodą. SE = standartinė paklaida.
- n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje; N = visas tyrimo pacientų skaičius.
- Pagrindinėje laboratorijoje atlikus kraujo tyrimus nustatyta, kad vožtuvas sukuria mažą visiškai kompensuojamą hemolizės lygį, kuriam būdingas padidėjęs SLDH su normaliu vidurkiu ir sumažėjęs haptoglobinas iki mažesnės nei normali vertė (69 % AVR ir 65 % MVR pacientams per 1 metus) bei visos kitos į normalų diapazoną patenkančios analizės.
- Ataskaitoje pranešta apie naudotas antikoaguliacines medžiagas. Tikslinis tarptautinis normalizuotas santykis buvo 2,5–3,5 (AVR) ir 3,0–4,5 (MVR).

5 lentelė: Pacientų demografiniai duomenys prieš operaciją**Pacientų su aortos vožtuvu demografiniai duomenys prieš operaciją**

Visi pacientai su implantais, N = 184,

Bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.

Pacientų charakteristika	N	% (n/N) ¹
Amžius metais, kai implantuotas implantas	60,2 ± 8,4	
Lytis:		
• Vyras	121	65,8 %
• Moteris	63	34,2 %
NYHA klasifikacija:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Nežinoma	0	0,0 %
Vožtuvo pažeidimas:		
• Stenozė	86	46,7 %
• Nepakankamumas	39	21,2 %
• Įvairūs	59	32,1 %
• Kita	0	0 %

Pastabos: 1. n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje; N = visas tyrimo pacientų skaičius.

Pacientų su mitraliniu vožtuvu demografiniai duomenys prieš operaciją

Visi pacientai su implantais, N = 229,

Bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.

Pacientų charakteristika	N	% (n/N) ¹
Amžius metais, kai implantuotas implantas	59,2 ± 10,6	
Lytis:		
• Vyras	86	37,6 %
• Moteris	143	62,4 %
NYHA klasifikacija:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Nežinoma	4	1,7 %
Vožtuvo pažeidimas:		
• Stenozė	29	12,7 %
• Nepakankamumas	111	48,5 %
• Įvairūs	87	38,0 %
• Kita	2	0,9 %

Pastabos: 1. n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje; N = visas tyrimo pacientų skaičius.

6 lentelė: Operacinių pacientų demografiniai duomenys¹**Pacientų su aortos vožtuvu demografiniai duomenys per operaciją**

Visi pacientai su implantais, N = 184,

Bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.

Kintamasis	Kategorija ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologija ³	Kalkėjanti	92	50,0 %	
	Degeneracinė	51	27,7 %	
	Reumatinė	24	13,0 %	
	Igimta	18	9,8 %	
	Endokarditas	8	4,4 %	
	Protezinio vožtuvo disfunkcija	0	0,0 %	
	Kita	6	3,3 %	
Susijusios procedūros ³	Jokios	141	76,7 %	
	Vainikinių arterijų šuntavimas	21	11,4 %	
	Miotomija	10	5,4 %	
	Mitralinio vožtuvo korekcija	5	2,7 %	
	Aortos vožtuvo korekcija arba keitimas	4	2,2 %	
	Triburio vožtuvo korekcija	1	0,5 %	
	Raumenų sujungimas	1	0,5 %	
	Triburio vožtuvo keitimas	0	0,0 %	
	Anuloplastinio žiedo eksplantavimas	0	0,0 %	
	Labirinto procedūra	0	0,0 %	
	Prieširdžio ataugų uždarymas	0	0,0 %	
	Skilvelio aneurizmos korekcija	0	0,0 %	
	Kita	0	0,0 %	
	Anksčiau pasireiškusios būsenos ³	Sisteminė hipertenzija	90	48,9 %
Hiperlipidemija		83	45,1 %	
Angina		42	22,8 %	
Vainikinių arterijų liga		42	22,8 %	
Cukrinis diabetas		33	17,9 %	
Prieširdžių aritmija		25	13,6 %	
Kairiojo skilvelio disfunkcija		23	12,5 %	
Stazinis širdies nepakankamumas		22	12,0 %	
Miokardo infarktas		12	6,5 %	
Smegenų kraujotakos sutrikimas		10	5,4 %	
Miego arterijų liga		7	3,8 %	
Endokarditas		4	2,2 %	
Kardiomiopatija		3	1,6 %	
Širdies stimulatoriaus implantas		2	1,1 %	
Vainikinių arterijų šuntavimas		1	0,5 %	
Ankstesnis aortos vožtuvo keitimas		1	0,5 %	
Ankstesnis mitralinio vožtuvo keitimas		0	0,0 %	
Kita		27	14,8 %	
Vožtuvo dydis		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 %	

Pastabos:

1. Išdėstyta pagal pasireiškimo dažnį, išskyrus vožtuvo dydį.
2. n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje; N = visas tyrimo pacientų skaičius.
3. Vienam pacientui gali būti taikomas daugiau nei vienas elementas.

Pacientų su mitraliniu vožtuvu demografiniai duomenys per operaciją

Visi pacientai su implantais, N = 229,

Bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.

Kintamasis	Kategorija ¹	N	% (n/N) ²	
Etiologija ³	Reumatinė	86	37,6 %	
	Degeneracinė	62	27,1 %	
	Kalkėjanti	36	15,7 %	
	Endokarditas	16	7,0 %	
	Protezinio vožtuvo disfunkcija	6	2,6 %	
	Igimta	4	1,8 %	
	Kita	38	16,6 %	
	Susijusios procedūros ³	Jokios	130	56,8 %
		Vainikinių arterijų šuntavimas	44	19,2 %
		Triburio vožtuvo korekcija	22	9,6 %
Prieširdžio ataugų uždarymas		12	5,2 %	
Mitralinio vožtuvo korekcija		12	5,2 %	
Labirinto procedūra		12	5,2 %	
Pertvaros defekto uždarymas		8	3,5 %	
Skilvelio aneurizmos korekcija		3	1,3 %	
Muskuliarizacija		2	0,9 %	
Triburio vožtuvo keitimas		1	0,4 %	
Anuloplastinio žiedo eksplantavimas		1	0,4 %	
Anksčiau pasireiškusios būsenos ³	Prieširdžių aritmija	137	59,3 %	
	Plaučių hipertenzija	108	46,8 %	
	Sisteminė hipertenzija	88	38,1 %	
	Hiperlipidemija	88	38,1 %	
	Stazinis širdies nepakankamumas	80	34,6 %	
	Kita	77	33,3 %	
	Vainikinių arterijų liga	67	29,0 %	
	Rūkantys pacientai	64	27,7 %	
	Kairiojo skilvelio disfunkcija	47	20,4 %	
	Smegenų kraujotakos sutrikimas	43	18,6 %	
	Cukrinis diabetas	40	17,3 %	
	Angina	38	16,4 %	
	Miokardo infarktas	30	13,0 %	
	Hipertiroidizmas	27	11,7 %	
	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	25	10,8 %	
	Endokarditas	18	7,8 %	
	Virškinimo trakto opos	18	7,8 %	
	Lėtinis inkstų nepakankamumas	13	5,6 %	
	Miego arterijų liga	12	5,2 %	
	Vainikinių arterijų šuntavimas	10	4,4 %	
Vėžys	10	4,4 %		
Ankstesnis mitralinio vožtuvo keitimas	9	3,9 %		
Kardiomiopatija	8	3,5 %		
Širdies stimulatoriaus implantas	6	2,6 %		
Vožtuvo dydis	25 mm	33	14,4 %	
	27 / 29 mm	131	57,2 %	
	31 / 33 mm	65	28,4 %	

7 lentelė: Pacientų, kuriems implantuoti vožtuvai, skaičius ir stebėjimo metai pagal vožtuvo dydį

Pacientų, kuriems implantuoti aortos vožtuvai, skaičius ir pacientų stebėjimo metų skaičius pagal vožtuvo dydį

Visi pacientai su implantais, N = 184,

Bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.

	Skaiciai pagal vožtuvo dydį					Iš viso
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27 / 29 mm	
Pacientų, kuriems implantuoti vožtuvai, skaičius	17	35	70	38	24	184
Pacientų stebėjimo metų skaičius	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Pacientų, kuriems implantuoti mitraliniai vožtuvai, skaičius ir pacientų stebėjimo metų skaičius pagal vožtuvo dydį

Visi pacientai su implantais, N = 229,

Bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.

	Skaiciai pagal vožtuvo dydį				Iš viso
	25 mm	27 / 29 mm	31 / 33 mm		
Pacientų, kuriems implantuoti vožtuvai, skaičius	33	131	65		229
Pacientų stebėjimo metų skaičius	60,2	239,1	118,6		417,9

8 lentelė: Vožtuvų efektyvumo rezultatai

Aortos vožtuvo efektyvumo rezultatai; Funkcinė Niujorko širdies (NYHA) klasifikacija¹

Visi pacientai su implantais, N = 184,

Bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.

NYHA klasė	Vertinimas prieš operaciją (Nd = 184)		Vertinimai po operacijos					
			1 metai (10–14 mėnesių) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 metai (22–26 mėnesiai) (Nf = 66, Nd = 66)		3 metai (34–38 mėnesiai) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Nenustatyta ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Trūkstami duomenys ⁵	0	Netai-koma	9	Netai-koma	0	Netai-koma	1	Netai-koma

Pastabos:

1. Duomenys neapima rezultatų, susijusių su dvigubu vožtuvo keitimu.
2. Nf = stebėtų pacientų skaičius (pateikta iš 1 schemos); Nd = pacientų, apie kuriuos surinkti NYHA duomenys, skaičius (trūkstami duomenys neįtraukti).
3. n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje.
4. „Neapibrėžta“ reiškia, kad duomenys surinkti, tačiau per tyrimą nepavyko apibrėžti klasės.
5. „Trūkstami duomenys“ reiškia skirtumą tarp stebėtų pacientų skaičiaus Nf ir pacientų, apie kuriuos surinkti NYHA duomenys, skaičiaus Nd.

Mitralinio vožtuvo efektyvumo rezultatai; Funkcinė Niujorko širdies (NYHA) klasifikacija¹

Visi pacientai su implantais, N = 229,

Bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.

NYHA klasė	Vertinimas prieš operaciją (Nd = 229)		Vertinimai po operacijos					
			1 metai (10–14 mėnesių) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 metai (22–26 mėnesiai) (Nf = 74, Nd = 69)		3 metai (34–38 mėnesiai) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Nenustatyta ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Trūkstami duomenys ⁵	0	Netai-koma	7	Netai-koma	5	Netai-koma	2	Netai-koma

Pastabos:

1. Duomenys neapima rezultatų, susijusių su dvigubu vožtuvo keitimu.
2. Nf = stebėtų pacientų skaičius (pateikta iš 1 schemos); Nd = pacientų, apie kuriuos surinkti NYHA duomenys, skaičius (trūkstami duomenys neįtraukti).
3. n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje.
4. „Neapibrėžta“ reiškia, kad duomenys surinkti, tačiau per tyrimą nepavyko apibrėžti klasės.
5. „Trūkstami duomenys“ reiškia skirtumą tarp stebėtų pacientų skaičiaus Nf ir pacientų, apie kuriuos surinkti NYHA duomenys, skaičiaus Nd.

9 lentelė: Efektyvumo rezultatai, hemodinaminiai tyrimų rezultatai

Efektyvumo rezultatai; aortos hemodinaminiai tyrimų rezultatai¹

Visi pacientai su implantais, N = 184,

Bendrasis stebėjimas = 411,8 pacientų stebėjimo m.

Hemodinamikos parametras	Rezultatai pagal vožtuvo dydį									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27 / 29 mm	
Ankstysis pooperacinis laikotarpis (< 30 dienų), N_f = 184										
Vidutinis gradientas ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Vidurkis ± 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	
• Vidurkis ± 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	
Regurgitacija 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 %
•Nepasiekama	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 metai po operacijos, N_f = 138										
Vidutinis gradientas	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Vidurkis ± 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	
• Vidurkis ± 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	
Regurgitacija	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 %
•Nepasiekama	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 metai po operacijos, N_f = 103 (iš viso – 2 metų (66) ir 3 metų (37) stebėjimas)										
Vidutinis gradientas	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Vidurkis ± 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	
• Vidurkis ± 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	
Regurgitacija	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 %
•Nepasiekama	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Pastabos:

- Hemodinaminiai vertinimai atlikti taikant transtorakalinę echokardiografiją (TTE) ir kai kuriais atvejais transezofaginę echokardiografiją (TEE). Duomenys apima rezultatus, susijusius su dvigubu vožtuvo keitimu.
- N_f = stebimų pacientų skaičius (atkurta pagal 1 lentelę).
- Vidutinis gradientas atspindi slėgio kritimą, išmatuotą visame vožtuve (mmHg).
- N_d = pacientų, kurių hemodinaminiai duomenys buvo renkami, skaičius.
- EOA = efektyvi angos sritis, išmatuota cm².
- Regurgitacija atspindi valvulinį atgalinį kraujo srautą dėl įprasto nesandarumo ir perivalvulinio nesandarumo; 0 = jokie, 1+ = silpnas, 2+ = vidutinis, 3+ = vidutinis / stiprus, 4+ = stiprus.
- n = pacientų skaičius kiekvienoje kategorijoje.

„On-X®“ protezinis širdies vožtuvas | Naudojimo instrukcijos

Efektyvumo rezultatai; mitralinių hemodinaminiai tyrimų rezultatai¹

Visi pacientai su implantais, N = 229,

Bendrasis stebėjimas = 417,9 pacientų stebėjimo m.

Hemodinamikos parametras	Rezultatai pagal vožtuvo dydį					
	25 mm		27 / 29 mm		31 / 33 mm	
Ankstysis pooperacinis laikotarpis (< 30 dienų), N_f = 216						
Vidutinis gradientas ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Vidurkis ± 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	
• Vidurkis ± 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	
Regurgitacija 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 %
•Nepasiekama	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 metai po operacijos, N_f = 134						
Vidutinis gradientas	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Vidurkis ± 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	
• Vidurkis ± 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	
Regurgitacija	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 %
•Nepasiekama	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

10 lentelė: Priešoperacinės tyrimo ir kontrolinės grupių charakteristikos, taikomos didelės rizikos AVR grupei

Klasė / tyrimas	Tyrimo grupė (n = 185)	Kontrolinė grupė (n = 190)	P vertė
Vožtuvų patologinės išvados (etiologija)			
Reumatinė	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalkėjanti	121 (65)	130 (68)	0,61
Igimta	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditas	8 (4)	5 (3)	0,81
Degeneracinė / miksomatinė	31 (17)	32 (17)	0,89
Protezinio vožtuvo disfunkcija	8 (4)	9 (5)	0,79
Vožtuvo pažeidimas			0,24
Stenozę	95 (51)	97 (51)	
Regurgitacija	46 (25)	34 (18)	
Ivairūs	39 (21)	54 (28)	
NYHA klasė			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Nežinoma	16 (9)	14 (7)	
Klinikiniai rizikos faktoriai			
Prieširdžių virpėjimas	3 (2)	11 (6)	0,06
Išstūmimo frakcija < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Gydymas estrogenais	4 (2)	2 (1)	0,66
Kairiojo prieširdžio skersmuo > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologiniai reiškiniai	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontaniniai			
echokardiografiniai kontrastai	0(0)	2 (1)	0,46
Skilvelio aneurizma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai			
AT-III aktyvumas	28 (15)	24 (13)	0,58
Faktoriaus VIII aktyvumas	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Faktoriaus V Leideno mutacija	5 (3)	3 (2)	0,71
Baltymo C aktyvumas	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombino mutacija	4 (2)	3 (2)	0,96
Baltymo S aktyvumas	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12 slopinimas	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboksanas šlapime	84 (45)	69 (36)	0,09

Duomenys pateikti kaip n (%). Atvejų įverčiai pagal ligos etiologiją ir tyrimo bei kontrolinės grupių palyginimas naudojant chi kvadrato reikšmingumo tyrimą (įskaitant Yates mažų dydžių mėginių tęstinumo korekciją). AVR, aortos vožtuvo keitimas; NYHA, Niujorko širdies asociacija; AT-III, antitrombinas III. Visos p vertės yra proporcijų tyrimai, išskyrus vožtuvo pažeidimą ir NYHA klasių pasiskirstymą, kurie yra chi kvadrato pasiskirstymo duomenų tyrimai.

11 lentelė: Po atsitiktinio paskirstymo gauti linearizuoti vėlyvųjų nepageidaujamų reiškinų įverčiai, taikomi didelės rizikos AVR grupei

Reiškinys	Kontrolinė grupė (pacientų stebėjimo metai = 878,6) (TNS 2,0–3,0)		Tyrimo grupė (pacientų stebėjimo metai = 766,2) (TNS 1,5–2,0)	
	N	Įvertis (% per pacientų stebėjimo metus)	N	Įvertis (% per pacientų stebėjimo metus)
Smarkus kraujavimas	34	3,87	12	1,57
Kraujavimas smegenyse	4	0,46	1	0,13
Nedidelis kraujavimas	35	3,98	9	1,17
Bendras kraujavimas	69	7,85	21	2,74
Išeminis insultas	7	0,80	6	0,78
PSIP	7	0,80	11	1,44
Neurologinio reiškinio TE	14	1,59	17	2,22
Periferinė TE	1	0,11	4	0,52
Bendroji TE	15	1,70	21	2,74
Vožtuvo trombozė	2	0,23	2	0,26
Smarkus kraujavimas, TE ir vožtuvo trombozė	51	5,80	35	4,57
Sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis	86	9,79	44	5,74
Staigi mirtis	3	0,34	3	0,39
Su vožtuvu susijusi mirtis	3	0,34	2	0,26
Bendras mirštamumas	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolija; sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis = bendras kraujavimas, neurologinio reiškinio TE, periferinė TE ir vožtuvo trombozė

12 lentelė: Lygiavertiškumo analizė

Komplikacijos pagal kategorijas	Reiškinų skaičius, kontrolinė grupė	Įvertis (% per pacientų stebėjimo metus)	Reiškinų skaičius, gydymo grupė	Įvertis (% per pacientų stebėjimo metus)	Skirtumas (gydymo grupė ir kontrolinė grupė)	95 % skirtumo CI [1]	Lygiavertiškumo rodiklis (1,5 % MI) [2]
Bendras pacientų stebėjimo metų skaičius	878,6		766,2				
Sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis	86	9,79	44	5,74	-4,05	NUO -6,77 IKI -1,32	Lygiavertis
Smalkus kraujavimas, TE, vožtuvo trombozė	51	5,80	35	4,57	-1,23	NUO -3,45 IKI -0,98	Lygiavertis

Sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis = bendrasis kraujavimas, neurologinio reiškimo TE, periferinė TE ir vožtuvo trombozė; TE = tromboembolija; CI = pasikliautinis intervalas; MI = nelygiavertiškumo skirtumo [1] CI vertės apskaičiuotos naudojant Poisson pasiskirstymo tyrimą. [2] Lygiavertiškumas apskaičiuotas pagal nulinę gydymo grupės įverčio ir kontrolinės grupės įverčio $\leq 1,5\%$ hipotezę. Vadovaujantis 2010 m. kovo mėn. FDA gairėmis, lygiavertiškumo išvada priimama tuo atveju, jei viršutinė dvipusio pasikliautinio intervalo riba yra mažesnė nei 1,5 %

13 lentelė: Gydymo grupės tikslų vykdymo kriterijų analizė














Komplikacijos pagal kategorijas	Reiškinų skaičius	Įvertis (% per pacientų stebėjimo metus)	Vienpusė viršutinė 95 % CI riba	FDA OPC įvertis (2* OPC įvertis)	P vertė [1]
Bendras pacientų stebėjimo metų skaičius	766,2				
Tromboembolija	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Vožtuvo trombozė	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Smalkus arba nedidelis kraujavimas	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Smalkus kraujavimas	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = pasikliautinis intervalas

[1] CI vertės apskaičiuotos naudojant Poisson pasiskirstymo tyrimą, Poisson regresiją su poslinkio logaritmo bendruoju stebėjimo laiku.

P vertės atspindi tyrimus, atliktus taikant nulinę hipotezę, jog gydymo grupės įvertis $\geq 2X$ FDA OPC įvertį, naudojant 1993 vertes.

14 lentelė: Apibrėžtys

	ĮGALIOJASIS ATSTOVAS EUROPOS BENDRIJOJE		NENAUDOTI, JEI PAKUOTĖ PAŽEISTA
	GAMINTOJAS		NENAUDOTI PAKARTOTINAI
	ŽR. NAUDOJIMO INSTRUKCIJAS		SUNAUDOTI IKI
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	ŽR. NAUDOJIMO INSTRUKCIJAS		SERIJOS NUMERIS
	KATALOGO NUMERIS		PAGAMINIMO DATA
	STERILIZUOTA GARAIŠ		NESTERILIZUOTI PAKARTOTINAI
	SĄLYGINAI SAUGU NAUDOTI MR APLINKOJE		

ON-X® HJERTEKLAFFPROTESE

BRUKSANVISNING

On-X® mitralklaff med standard suturring

On-X® mitralklaff med Conform-X® suturring

On-X® aortaklaff med standard suturring og forlenget holder

On-X® aortaklaff med Conform-X® suturring og forlenget holder

On-X® aortaklaff med Anatomic suturring og forlenget holder

Du finner den gjeldende revisjonen av alle On-X LTI-bruksanvisninger på: <http://www.onxlti.com/ifu>

INNHOOLD

ON-X® HJERTEKLAFFPROTESE	411
BRUKSANVISNING	413
1. ENHETSBEKRIVELSE	413
2. INDIKASJONER FOR BRUK	413
3. KONTRAIKASJONER	413
4. ADVARSLER OG FORSIKTIHETSREGLER	414
4.1 ADVARSLER.....	414
4.2 FORSIKTIHETSREGLER.....	414
5. MULIGE BIVIRKNINGER	414
6. INDIVIDUALISERING AV BEHANDLING	414
6.1 SPESIFIKK PASIENTPOPULASJON.....	415
7. PASIENTRÅDGIVNING	415
8. LEVERING	415
8.1 TILGJENGELIGE MODELLER OG STØRRELSER	415
8.2 INNPAKNING	415
8.3 OPPBEVARING	416
8.4 TILBEHØR.....	416
8.5 RENGJØRING OG STERILISERING AV TILBEHØR	417
9. RETNINGSLINJER FOR BRUK	417
9.1 OPPLÆRING AV LEGE	417
9.2 STERILISERING OG RESTERILISERING	417
9.3 ANVISNINGER FOR HÅNTERING OG KLARGJØRING	417
9.4 IMPLANTASJON.....	419
9.5 SUTURERINGSTEKNIKKER	419
9.6 EVALUERING AV BLADBEVEGELSE OG KLAFFROTASJON	420
9.7 KLAFFORIENTERING.....	421
10. POSTOPERATIV INFORMASJON	421
10.1 KOMPATIBILITET MED MAGNETRESONANSTOMOGRFI (MR) ...	421
10.2 RETURNERTE VARER.....	422
11. PASIENTINFORMASJON	422
11.1 PASIENTREGISTRERING	422
11.2 PASIENTREGISTRERINGSKORT	422
11.3 PASIENTINFORMASJONSBROSJYRE	422
12. GARANTIFRASKRIVELSE	422
VEDLEGG A	423
1. BIVIRKNINGER	423
1.1 OBSERVERTE BIVIRKNINGER.....	423
2. KLINISKE STUDIER	423
2.1 STUDIER FØR MARKEDSFØRING	423
2.2 STUDIE ETTER MARKEDSFØRING AV LAVERE MÅLANTIKOAGULASJON	423

LISTE OVER FIGURER

Figur 1: Aorta- og mitralprofiler.....	413
Figur 2: Aorta- og mitralklaffholdere.....	415
Figur 3a: Skalerer og replikaskalerer.....	416
Figur 3b: Skalerer	416
Figur 4: Instrumenthåndtak	417
Figur 5: Rotator	417
Figur 6: Bladsonde	417
Figur 7a. Skru av det ytre lokket	418
Figur 7b. Fjern ved å trekke i fliken... ..	418
Figur 7c. ...eller vend opp ned på et sterilt felt.....	418
Figur 8a. Riv av det ytre lokket	418
Figur 8b. Fjern ved å trekke i fliken.....	418
Figur 8c. ...eller vend opp ned på et sterilt felt	418
Figur 9. Åpne den indre beholderen	419
Figur 10. Innsetting av instrumenthåndtaket.....	419
Figur 11. Aortareplikaskalerere bekrefter aortaklaffen.....	419
Figur 12. Supra-annulær klaffposisjonering	420
Figur 13. Tverrsnitt av suturring	420
Figur 14. Fjerning av klaffholderen	420
Figur 15. Sett inn klaffrotator	421
Figur 16. Mitralklaffens akse posisjonert anti-anatomisk.....	421
Figur 17. INR-fordelinger	425

LISTE OVER DIAGRAMMER

Diagram 1: Pasientoppfølging over tid.....	427
--	-----

LISTE OVER TABELLER

Tabell 1: Spesifikasjoner for On-X klaff (millimeter)	415
Tabell 2: Skalererutvalg.....	416
Tabell 3: Observerte bivirkningsfrekvenser for aortautskiftning.....	427
Tabell 4: Observerte bivirkningsfrekvenser for mitralutskiftning	428
Tabell 5: Preoperativ pasientdemografi.....	428
Tabell 6: Operativ pasientdemografi	429
Tabell 7: Antall implantert og år etter klaffstørrelse.....	430
Tabell 8: Effektutfall for klaff.....	430
Tabell 9: Effektutfall, hemodynamiske resultater.....	431
Tabell 10: Test- og kontrollgruppeegenskaper for høyrisiko-AVR-gruppe før operasjonen	432
Tabell 11: Lineære sene bivirkningsfrekvenser for høyrisiko-AVR-gruppe etter randomisering	432
Tabell 12: Non-inferioritetsanalyser	433
Tabell 13: Analyser av ytelseskriterier for behandlingsgruppe.....	433
Tabell 14: Definisjoner.....	434

BRUKSANVISNING

FORSIKTIG: Ifølge amerikansk lovgivning kan denne enheten kun selges av eller på anvisning fra lege.

1. ENHETSBEKRIVELSE

On-X[®] hjerteklaffprotese (figur 1) er en mekanisk hjerteklaff med to blader, som består av ventilhus og to blader. Åpningens innløpsområde har en utsvingende inngang beregnet på å redusere strømningsturbulens, og kanten av utløpet består av bladskjerner beregnet på å beskytte bladene når de er i lukket posisjon. Bladene roterer rundt fliker i den indre omkretsen av åpningsringen. I lukket posisjon danner hvert blad en nominell vinkel på 40° i forhold til åpningens plan. I åpen posisjon danner planet til hvert blad en nominell vinkel på 90° i forhold til åpningens plan. Bladene går i en bue på 50° til lukket posisjon.

Overflaten består av grafittsubstrat belagt med On-X[®] karbon, som er en ren, ulegert form for pyrolytisk karbon. Bladene består av On-X[®] karbon avsatt på et grafittsubstrat, som er impregnert med 10 vektprosent wolfram for å gi røntgenopasitet.

Suturringen består av PTFE-materiale (polytetrafluoroetylen) montert på åpningen ved bruk av titanholderinger og 5-0 suturmateriale. Denne typen festing med suturring til åpningen gjør det mulig å rotere suturringen in situ under implantasjon. Referansemerker til orientering er angitt på suturringen for klafforientering.

On-X[®] hjerteklaffprotese er tilgjengelig i 3 aorta- og 2 mitralsuturringkonfigurasjoner. Alle aortakonfigurasjoner er tilgjengelige i størrelse 19, 21, 23, 25 og 27/29 mm. Standard mitralsuturring er tilgjengelig i størrelse 23, 25, 27/29 og 31/33, mens Conform-X[®] mitralsuturring kun er tilgjengelig i størrelse 25/33.

Aortaklaffer, størrelse 19 mm til og med 25 mm, er beregnet på intrasupra-annulær suturringposisjon, mens klaffstørrelse 27/29 mm er beregnet på intra-annulær suturringposisjon. Alle mitralklaffstørrelser er beregnet på supra-annulær suturringposisjon.

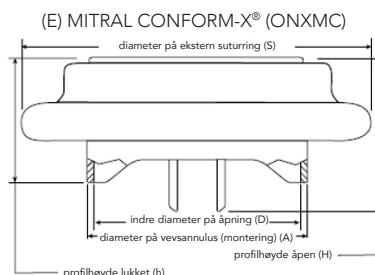
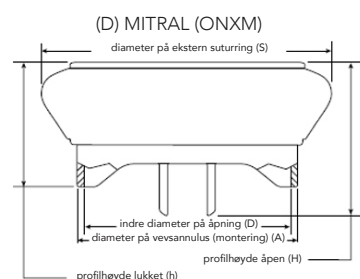
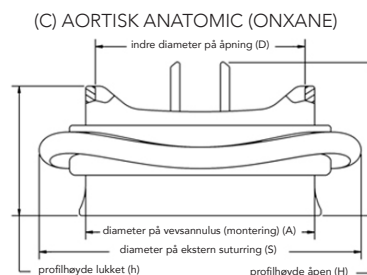
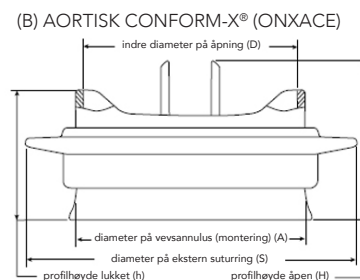
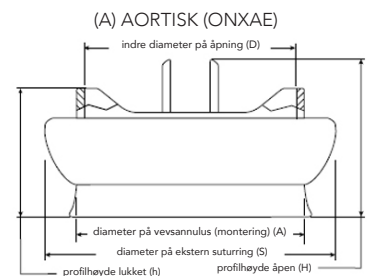
2. INDIKASJONER FOR BRUK

On-X hjerteklaffprotese er indisert for erstatning av syke, skadde eller defekte naturlige eller kunstige hjerteklaffer i aorta- og mitralposisjoner.

3. KONTRAINDIKASJONER

On-X hjerteklaffprotese er kontraindisert for pasienter som ikke tolererer antikoagulasjonsbehandling (blodfortynnende medikamenter).

Figur 1: Aorta- og mitralprofiler
(Se tabell 1 for tilsvarende dimensjoner)



4. ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

4.1 Advarsler

KUN TIL ENGANGSBRUK.

IKKE bruk On-X hjerteklaffprotese hvis:

- protesen har falt ned, eller er skadet eller feilhåndtert på noen måte;
- holdbarhetsdatoen er utgått;
- forseglingen med anbruddsindikator er brutt;
- serienummermerket ikke stemmer overens med serienummeret på beholderetiketten.

IKKE før et kateter, et kirurgisk instrument eller en transvenøs pacingelektrode gjennom protesen, siden dette kan forårsake klaffinsuffisiens, blodskade, blodløsning og/eller fastkiling av kateter/instrument/elektrode.

IKKE resteriliser On-X hjerteklaffprotese.

4.2 Forsiktighetsregler

Håndter kun protesen med On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X hjerteklaffproteseinstrumenter. Kun skalere for On-XLTI On-X hjerteklaffprotese skal brukes til valg av klaffstørrelse; andre skalere kan føre til feil klaffvalg.

Unngå å berøre klaffens karbonoverflater med hansker på fingrene eller med metallinstrumenter eller slipende instrumenter, siden de kan forårsake skade på klaffoverflaten som ikke er synlig med det blotte øye og kan føre til fremskyndet strukturell svikt i klaffen eller løsning av blader, eller fungere som en nidus for trombedannelse.

Unngå å skade protesen ved å påføre overdreven kraft på klaffens åpning eller blader.

5. MULIGE BIVIRKNINGER

Bivirkninger som kan være forbundet med bruk av hjerteklaffprotese (i alfabetisk rekkefølge) inkluderer blant annet:

- angina
- hjerterytmie
- endokarditt
- hjertesvikt
- hemolyse
- hemolytisk anemi
- blødning
- hjerteinfarkt
- fastkiling (påvirkning) av proteseblad
- ikke-strukturell feil i protesen
- pannus i protesen
- perivalvulær lekkasje i protesen

- regurgitasjon i protesen
- strukturell feil i protesen
- trombose i protesen
- slag
- tromboembolisme

Disse komplikasjonene kan føre til:

- behov for ny operasjon
- eksplantasjon
- permanent funksjonshemming
- dødsfall

Mekaniske hjerteklaffprotese produserer hørbare lyder som en del av deres normale drift. Hos noen pasienter kan disse lydene være uakseptable.

Erklæring om risiko ved gjenbruk

Ifølge EU-direktiv 93/42/EEC for medisinsk utstyr, vedlegg I; avsnitt 13.6h, må produsenten av enheten gi informasjon om risikoer forbundet med gjenbruk av en enhet til engangsbruk. Følgende erklæring er derfor angitt:

Den implanterte On-X hjerteklaffprotesen er kun beregnet på engangsbruk. Enheten må ikke brukes på nytt. I tillegg til risikoene angitt i avsnitt 5, kan gjenbruk forårsake prosedyremessige komplikasjoner, deriblant skade, redusert biokompatibilitet og kontaminasjon av enheten. Gjenbruk kan føre til infeksjon, alvorlig personskade og dødsfall.

6. INDIVIDUALISERING AV BEHANDLING

Antikoagulantia – Tilstrekkelig behandling med antikoagulantia eller antikoagulantia/platehemmere skal administreres. Valg av et antikoagulantia- eller antikoagulantia-/platehemmerregime er basert på pasientens spesifikke behov og den kliniske situasjonen.

Pasienter med en On-X-klaff i aortaklaffposisjon skal vedlikeholdes på langsiktig warfarinantikoagulasjon, som skal oppnå en internasjonal normalisert ratio (INR) på 2,0–3,0 i de første 3 månedene etter klaffutskiftningskirurgi. Deretter skal INR reduseres til 1,5–2,0. Pasienter med en On-X-klaff i mitralklaffposisjon eller i flere klaffposisjoner skal vedlikeholdes ved en INR på 2,5–3,5 kontinuerlig etter klaffutskiftningskirurgi. Tilsetningen av daglig acetylsalisylsyre ved en dose fra 75 til 100 mg er også anbefalt til pasienter med en On-X-klaff i enhver klaffposisjon, med mindre bruken av acetylsalisylsyre er kontraindisert.

Studier viser at stabil kontroll av INR gir bedre kliniske resultater og at pasienter skal overvåkes ved jevne mellomrom. Bruken av hjemmeovervåking for å oppnå stabil INR-kontroll er anbefalt.

6.1 Spesifikk pasientpopulasjon

Sikkerhet og effekt av On-X hjerteklaffprotese er ikke fastslått for følgende populasjoner, siden den ikke er studert i disse populasjonene:

- gravide kvinner
- ammende kvinner
- pasienter med kronisk endokarditt
- pasienter som krever pulmonal- eller tricuspidprotese

7. PASIENTRÅDGIVNING

- Profylaktisk antibiotikabehandling må gis til alle pasienter med klaffproteser som gjennomgår tannlegeprosedyrer eller andre potensielt bakteremiske prosedyrer.
- Pasienter som krever behandling med antikoagulantia eller antikoagulantia/platehemmere.
- Pasientene skal oppfordres til å fylle ut pasient-ID-kortet som følger med klaffen og ha det med seg til enhver tid.

8. LEVERING

8.1 Tilgjengelige modeller og størrelser

On-X-hjerteklaffprotesen er tilgjengelig i 3 aorta- og 2 mitralsuturringkonfigurasjoner. Alle aortakonfigurasjoner er tilgjengelige i størrelse 19, 21, 23, 25 og 27/29 mm. Standard mitralsuturring er tilgjengelig i størrelse 23, 25, 27/29 og 31/33 mm, mens Conform-X mitralsuturring kun er tilgjengelig i størrelse 25/33.

Aortaklaffer, størrelse 19 mm til og med 25 mm, er beregnet på intrasupra-annulær suturringposisjon, mens klaffstørrelse 27/29 mm er beregnet på intra-annulær suturringposisjon. Alle mitralklaffstørrelser er beregnet på supra-annulær suturringposisjon.

Tabell 1: Spesifikasjoner for On-X klaff (millimeter)

Modell	Størrelse/type	Diameter på vevsannulus (feste) (A)	Indre diameter på åpning (D)	Diameter på ekstern suturring (S)	Profilhøyde (lukket) (h)	Profilhøyde (åpen) (H)	Areal av indre åpning (mm ²)
ONXAE-19*	19 aortisk	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aortisk	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aortisk	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aortisk	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 aortisk	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aortisk Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aortisk Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aortisk Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aortisk Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 aortisk Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aortisk Anatomic	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aortisk Anatomic	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aortisk Anatomic	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aortisk Anatomic	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 aortisk Anatomic	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Ikke tilgjengelig på alle markeder

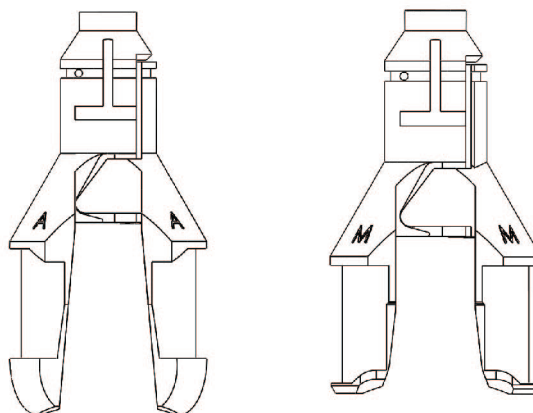
** Ikke tilgjengelig i USA

Se figur 1 for plassering av dimensjoner. Angitte verdier er nominelle innenfor toleranseområdet.

Figur 2: Aorta- og mitralklaffholdere

Forlenget aortaholder

Mitralholder



Spesifikasjoner for dimensjoner og modell for alle tilgjengelige størrelser av On-X hjerteklaffprotese er angitt i tabell 1 og figur 1. Symbolet SZ mm på esken, beholderetikettene og implantatregistreringskortet viser til klaffens vevsannulusdiameter i millimeter.

8.2 Innpakning

On-X hjerteklaffprotese leveres steril, montert på en holder, i en plastbeholder med dobbel forsegling. Pakningen består av følgende elementer:

- Yttereske
- Pasientregistreringskort
- Klaffbeholder i plast
- Implantatregistreringskort
- Klaffholder i plast
- Klaffens serienummermerke
- Bruksanvisning (brosjyre eller nettsidereferansekort)

Instrumenter for implantasjon av On-X hjerteklaffprotese leveres separat, **IKKE-STERILE**, og må rengjøres og steriliseres før bruk som beskrevet i avsnitt 8.5.

8.3 Oppbevaring

Utløpsdatoen for sterilitet for On-X hjerteklaffprotese er angitt på etiketten på ytteresken. Egnert inventarkontroll må opprettholdes slik at proteser med tidligere utløpsdatoer implanteres først, og man unngår at de går ut på dato. For å beskytte klaffen bør den oppbevares i ytteresken frem til bruk. Oppbevaringsmiljøet bør være rent, kjølig og tørt.

8.4 Tilbehør

On-X hjerteklaffprotese er kun laget for bruk med On-XLTI On-X-instrumenter. Instrumentene, som leveres separat, er tilgjengelige som et sett som inkluderer skalere, rotatorer, et instrumenthåndtak og en bladsonde. Instrumentene kan brukes på nytt.

FORSIKTIG: Skalere og instrumenthåndtak har metallregioner som kan bøyes. Gjentatt bøyning av disse metallregionene kan føre til slitasje og fraktur. For å unngå instrumentfraktur under bruk, skal stammen undersøkes med tanke på overflatesprekker før og etter hver gang den bøyes. Hvis det finnes sprekker på metalloverflaten grunnet slitasje, må skaleren og/eller instrumenthåndtaket kastes og erstattes. Kontakt On-XLTIs kundeserviceavdeling for å bestille erstatninger.

FORSIKTIG: Bladsonder og rotatorer er fleksible, men er ikke laget for å bøyes til en permanent deformert tilstand.

Skalere

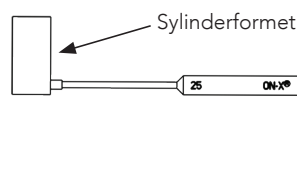
Skaleren brukes for å måle den resulterende vevsannulusdiametere når annulus er klargjort til implantasjon. Skaleren har en bøyelig stamme i hver

ende. Skalere er sylindereformede for klaffer i størrelse 19 mm til og med 25 mm og konusformede for klaffer i størrelse 27/29 mm og 31/33 mm (figur 3a og 3b). For hjelp med valg av skalere, se tabell 2.

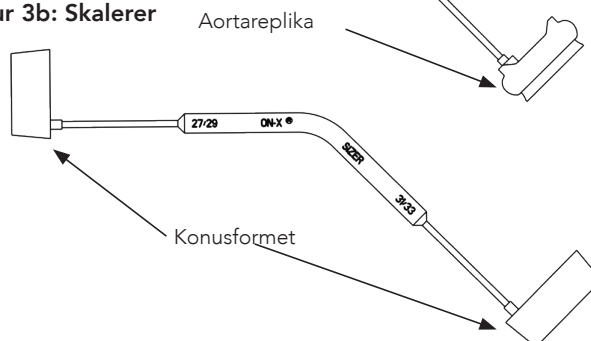
Replikaskalere

Aortareplikaskalere er tilgjengelig for alle aortaklaffstørrelser (figur 3a). De er modellert på On-X standard aortaklaffprofil. De brukes etter skalering for standard, Conform-X og Anatomic suturringkonfigurasjoner for å sikre tilpasning av aortaklaffen uten obstruksjon av koronararteriene. Aortareplikaskalere i størrelse 19 til og med 25 er beregnet på å modellere intrasupra-annulær posisjonering. Aortareplikaskalere i størrelse 27/29 er beregnet på å modellere intra-annulær posisjonering.

Figur 3a: Skalere og replikaskalere



Figur 3b: Skalere



Tabell 2: Skalereutvalg

Størrelse	Klafftype	Skalerevalg		
		Skalertype	Bruk replikaskalere	
19	Aortisk	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
21	Aortisk	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
23	Aortisk	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
25	Aortisk	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
27/29	Aortisk	Konusformet	JA	Intra-annulær
19*	Aortisk Conform-X	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
21*	Aortisk Conform-X	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
23*	Aortisk Conform-X	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
25*	Aortisk Conform-X	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
27/29*	Aortisk Conform-X	Konusformet	JA	Intra-annulær
19*	Aortisk Anatomic	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
21*	Aortisk Anatomic	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
23*	Aortisk Anatomic	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
25*	Aortisk Anatomic	Sylinderformet	JA	Intrasupra-annulær
27/29*	Aortisk Anatomic	Konusformet	JA	Intra-annulær
23*	Mitral	Sylinderformet	NEI	Supra-annulær
25	Mitral	Sylinderformet	NEI	Supra-annulær
27/29	Mitral	Konusformet	NEI	Supra-annulær
31/33	Mitral	Konusformet	NEI	Supra-annulær
25/33	Mitral Conform-X	Sylinderformet eller konusformet	NEI	Supra-annulær

* Ikke tilgjengelig på alle markeder

Instrumenthåndtak

Instrumenthåndtaket (figur 4) gjør det enklere å holde klaffen eller rotatoren under kirurgi. Instrumenthåndtaket består av et grep, en bøyelig stamme og en tupp.

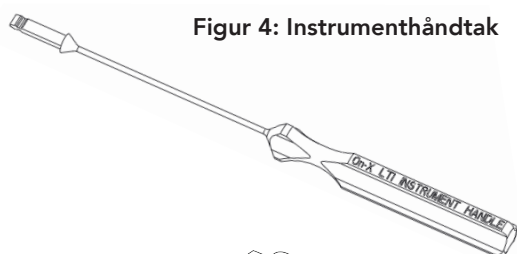
Rotator

Klaffrotatoren (figur 5) brukes for å snu en klaff in situ, og kan brukes for å bekrefte bladmobilitet. Rotatoren består av et plasthode med en sentral bladsonde og et tilkoblet håndtak.

Rotatoren kan brukes med eller uten instrumenthåndtaket tilkoblet. For å koble rotatoren til instrumenthåndtaket, sett instrumenthåndtakets tupp rett inn i åpningen på enden av rotatorhåndtaket. Rotatoren klikker på plass hvis man fører den inn med lett kraft.

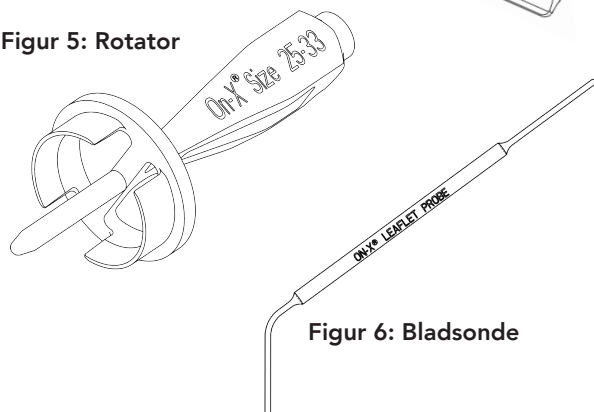
Bladsonde

Bladsonden (figur 6) er en fleksibel stang med avsmalende ender. Bladsonden kan brukes for å bevege bladene forsiktig for å bekrefte at de kan åpnes og lukkes fritt.



Figur 4: Instrumenthåndtak

Figur 5: Rotator



Figur 6: Bladsonde

8.5 Rengjøring og sterilisering av tilbehør

Instrumenter for implantasjon av On-X hjerteklaffprotese leveres separat, IKKE-STERILE, og må rengjøres og steriliseres før bruk. Standard sykehusprosedyrer for rengjøring av kirurgiske instrumenter må brukes. Merk: Metallinstrumentene består av titan. Plastinstrumentene består av polyfenylsulfon. Materialene i disse instrumentene tåler standard dampsterilisering og flash-dampsterilisering.

ADVARSEL: Disse instrumentene leveres IKKE sterile. De må rengjøres og steriliseres riktig før bruk.

ADVARSEL: IKKE steriliser instrumenter med andre steriliseringsmetoder enn damp. Skade på noen gjenstander kan skyldes bruk av andre steriliseringsmetoder.

ADVARSEL: Rotatoren må fjernes fra håndtaket etter bruk og før rengjøring. En høyere kraft enn innsettskraften kreves for å fjerne rotatoren fra instrumenthåndtaket.

9. RETNINGSLINJER FOR BRUK

ADVARSEL: IKKE bruk On-X hjerteklaffprotese hvis:

- protesen har falt ned, eller er skadet eller feilhåndtert på noen måte;
- holdbarhetsdatoen er utgått;
- forseglingen med anbruddsindikator er brutt;
- serienummermerket ikke stemmer overens med serienummeret på beholderetiketten.

9.1 Opplæring av lege

Det kreves ingen bestemt opplæring for å implantere On-X hjerteklaffprotese. Teknikkene for implantasjon av protesen ligner på de som brukes ved enhver mekanisk hjerteklaffprotese.

9.2 Sterilisering og resterilisering

On-X hjerteklaffprotese leveres steril. Hvis utløpsdatoen for sterilitet er utgått, eller hvis klaffbeholderen er skadet eller sterilitetsbarrieren er brutt når du tar klaffen ut av esken, må du ikke bruke den. Ring On-XLTIs kundeserviceavdeling og arranger retur av klaffen og mottak av en erstatning.

ADVARSEL: Hvis klaffen fjernes fra beholderen under kirurgi, men ikke brukes, må den ikke pakkes inn på nytt eller resteriliseres. I en slik situasjon må klaffen returneres til On-XLTI. Ring kundeservice for informasjon før retur utføres.

ADVARSEL: Ikke resteriliser On-X hjerteklaffprotese.

9.3 Anvisninger for håndtering og klargjøring

FORSIKTIG: Håndter kun protesen med On-XLTI On-X hjerteklaffproteseinstrumenter. Kun skalere for On-XLTI On-X hjerteklaffproteser skal brukes til valg av klaffstørrelse; andre skalere kan føre til feil klaffvalg.

FORSIKTIG: Unngå å berøre klaffens karbonoverflater med hansker på fingrene eller med metallinstrumenter eller slipende instrumenter, siden de kan forårsake skade på klaffoverflaten som ikke er synlig med det blotte øye og kan føre til fremskyndet strukturell svikt i klaffen eller løsning av blader, eller fungere som en nidus for trombedannelse.

FORSIKTIG: Unngå å skade protesen ved å påføre overdreven kraft på klaffens åpning eller blader.

Koordinerende operasjonssykepleier

1. Kontroller utløpsdatoen på ytteresken.

ADVARSEL: IKKE BRUK On-X hjerteklaffprotese hvis utløpsdatoen er utgått. Hvis en klaff ikke brukes, plastbeholderen er uskadet og utløpsdatoen for sterilitet er utgått, må klaffen returneres til On-XLTI.

2. Ta klaffbeholderen og pakningsvedleggene ut av ytteresken. Undersøk beholderen for skader.

ADVARSEL: IKKE bruk On-X hjerteklaffprotese hvis protesen er sluppet ned, skadet eller feilhåndtert på noen som helst måte. Hvis det oppdages skade, må du bruke en annen klaff og arrangere retur via On-XLTIs kundeserviceavdeling.

3. Fyll ut implantatregistreringskortet fullstendig i henhold til lokal lovgivning og returner til On-XLTI så snart som mulig. Dette gjør at pasienten kan legges inn i sporingsdatabasen, som kan være viktig for fremtidige merknader om klaffen. Gi pasientregistreringskortet til pasienten, eller legg det inn i pasientjournalen.

4. Åpne ytterbeholderen

Ytre skrulokk: Roter lokket mot klokken til det stanser, og løft det deretter av beholderen (figur 7a).

Tyvek® lokkpakningsdesign med

avtrekksmekanisme: Ta tak i avtrekkshjørnet på lokket og trekk bakover mot midten av beholderen (figur 8a). Fortsett å trekke inntil lokket er helt fjernet.

5. Operasjonssykepleieren kan fjerne den sterile indre beholderen fra ytterbeholderen ved forsiktig å løfte trekkfliken festet til toppen av den indre beholderen (figur 7b eller figur 8b). Den indre beholderen

plasseres deretter på instrumentbrettet. Alternativt kan den indre beholderen plasseres på det sterile feltet ved forsiktig å vende ytterbeholderen opp-ned litt over det sterile feltet (figur 7c eller figur 8c) slik at den indre beholderen faller ned på det sterile feltet.

Steril utøvende operasjonssykepleier/kirurg:

1. Kontroller bruddindikatoren på den indre beholderens forsegling.

ADVARSEL: IKKE bruk på On-X hjerteklaffprotese hvis forseglingen med bruddindikatoren er brutt. Hvis forseglingen med bruddindikatoren er brutt, må du bruke en annen klaff og arrangere retur via On-XLTIs kundeserviceavdeling.

2. Åpne den indre beholderen ved forsiktig å dreie lokket for å bryte forseglingene med bruddindikator (figur 9), og deretter løfte lokket av basen.

3. Trykk instrumenthåndtakets tupp inn i åpningen på klaffholderen til det klikker bestemt på plass (figur 10). Løft klaffen forsiktig ut av beholderen, og skyv holderplaten av holderen.

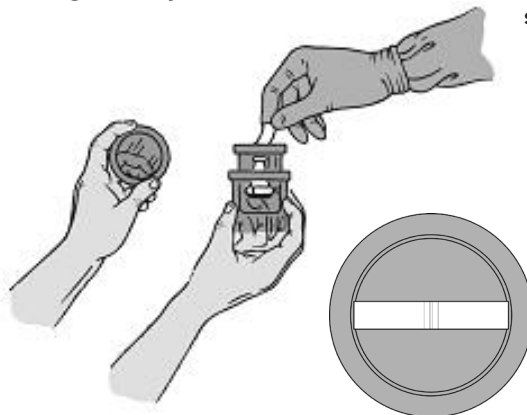
Grip suturringen forsiktig med hanskeleddt hånd, og dreii instrumenthåndtaket varsomt i en retning. Klaffen skal roteres lett i suturringen. Stans rotasjonstesting med et orienteringsmerke rettet inn med aksen.

Skrulokk

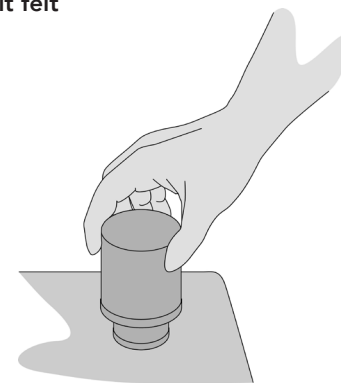
Figur 7a. Skru av det ytre lokket



Figur 7b. Fjern ved å trekke i fliken...



Figur 7c. ...eller vend opp ned på et sterilt felt

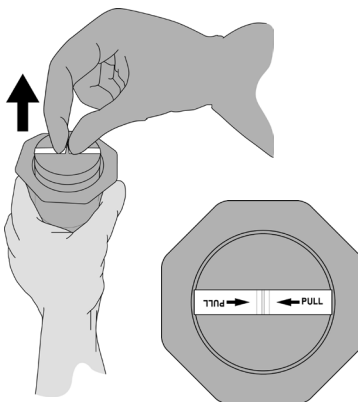


Avrivingslokk

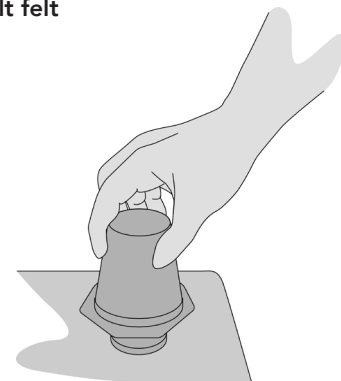
Figur 8a. Riv av det ytre lokket



Figur 8b. Fjern ved å trekke i fliken...

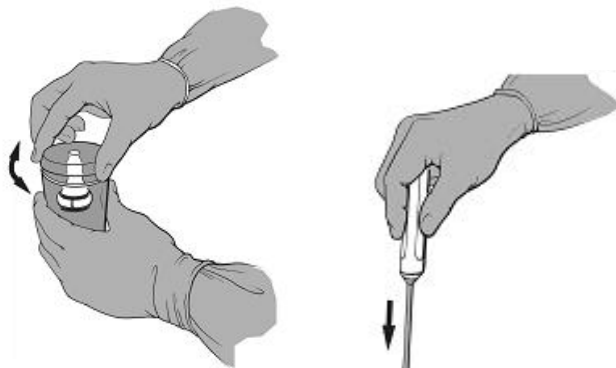


Figur 8c. ...eller vend opp ned på et sterilt felt



ADVARSEL: IKKE BRUK On-X hjerteklaffprotese hvis klaffen ikke roterer lett. Bruk en ny klaff, og arranger retur via On-XLTIs kundeserviceavdeling.

Figur 9. Åpne den indre beholderen



Figur 10. Innsetting av instrumenthåndtaket

4. Sammenlign serienummermerket med etiketten på ytterbeholderen.

ADVARSEL: IKKE BRUK On-X hjerteklaffprotese hvis serienummermerket ikke stemmer overens med beholderetiketten. Bruk en ny klaff, og arranger retur via On-XLTIs kundeserviceavdeling.

5. Fjern serienummermerket ved å skjære av suturen som fester den til klaffen. Ved behov kan merket brukes for å kontrollere sterilitet ved hjelp av standard kulturteknikker så snart det er fjernet.
6. Klaffen er nå klar til implantasjon. For å forenkle posisjonering under implantasjonen kan instrumenthåndtakets stamme bøyes ved å gripe endene av håndtaket og stammen, og deretter bøye. Ikke grip selve klaffen.

ADVARSEL: IKKE ta klaffen til hjelp for å bøye instrumenthåndtaket. Dette kan skade klaffen og føre til mekanisk svikt.

9.4 Implantasjon

ADVARSEL: Alle tilbehørsinstrumenter må rengjøres og steriliseres før bruk, i samsvar med anvisningene for instrumentet.

Skalering

Annulus må kun skaleres ved bruk av On-X hjerteklaffproteseskalerer. Skalere inneholder sylindformede, konusformede og aortiske replikaender. Se tabell 2 for hjelp med valg av skalere.

Sylindformede skalere tilsvarer klaffstørrelsene 19 mm til og med 25 mm. Konusformede skalere tilsvarer klaffstørrelsene 27/29 mm og 31/33 mm. Disse skaleringstypene kan brukes både for aorta- og mitralklaffer.

Riktig klaffstørrelse bestemmes ved å oppnå en komfortabel, ikke for stram, tilpasning av skaleren i annulus. Når en komfortabel tilpasning er oppnådd, angis den tilsvarende klaffstørrelsen av identifikasjonen på skaleren. On-X mitral Conform-X hjerteklaffprotese kan brukes når en komfortabel tilpasning er fra størrelse 25 til og med 33.

Aortareplikaskalere er tilgjengelig for alle aortaklaffstørrelser. For aortaklaffer i størrelse 19 mm til og med 25 mm, brukes aortareplikaskalere for å bekrefte at aortaklaffen kan plasseres riktig i annulus og at kransarteriene ikke obstrueres. Aortaklaffer i størrelse 19 mm til og med 25 mm av standard, Conform-X og Anatomic suturringkonfigurasjoner er beregnet på å passe i annulus ved implantasjon slik at den eksponerte karbonutvidelsen hviler i annulus og suturringen er intrasupra-annulær (figur 11).

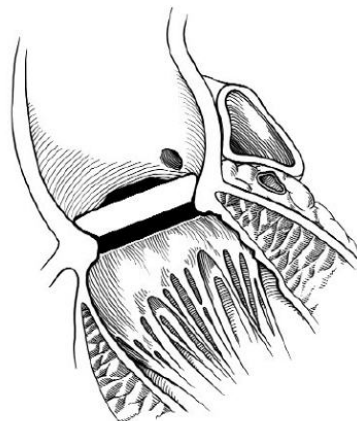
ADVARSEL: Ikke skalere suturringen for aortaklaffen i størrelse 19 mm til og med 25 mm slik at den passer i annulus.

Aortaklaffer i størrelse 27/29 mm for standard, Conform-X og Anatomic suturringkonfigurasjoner er beregnet på plassering i en intra-annulær posisjon og ha en replikaskalere for å etterligne denne plasseringen.

Alle mitralklaffer, inkludert On-X Mitral Conform-X hjerteklaffprotese, er beregnet på plassering i en supra-annulær posisjon (figur 12).

FORSIKTIG: Unngå overskalering av klaffen, siden dette kan forstyrre klaffens funksjon.

Figur 11. Aortareplikaskalere bekrefter aortaklaffen



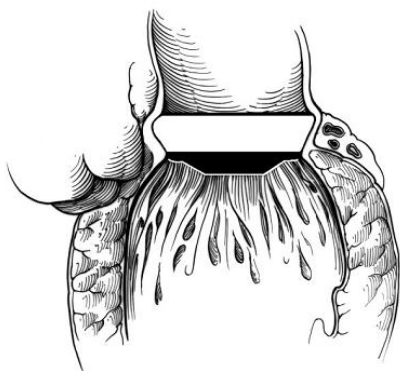
9.5 Suturringsteknikker

Suturringsteknikker varierer i henhold til preferansene til den implanterende kirurgen og pasientens tilstand. Aortaklaffen er laget for å ha vevsannulus langs kanten av åpningens traktløp. Den generelle konsensus blant kirurger er at den ikke-everterende avbrutte madrassuturteknikken, med eller uten "pledgets", gir optimal tilpasning av klaffens annulus til den eksterne overflaten av utvidelsen.

Mitralklaffene er generelt implantert ved bruk av en everterende madrasssuturteknikk med eller uten pledgets, selv om ikke-everterende og kontinuerlige suturteknikker også har vært vellykkede.

FORSIKTIG: Når du plasserer klaffen, må du påse at ingen suturmateriale eller anatomiske strukturer forstyrrer blodbevegelsen. Klaffens rotasjonsevne kan være nyttig for å unngå unormal residual patologi som kan forstyrre blodbevegelsen.

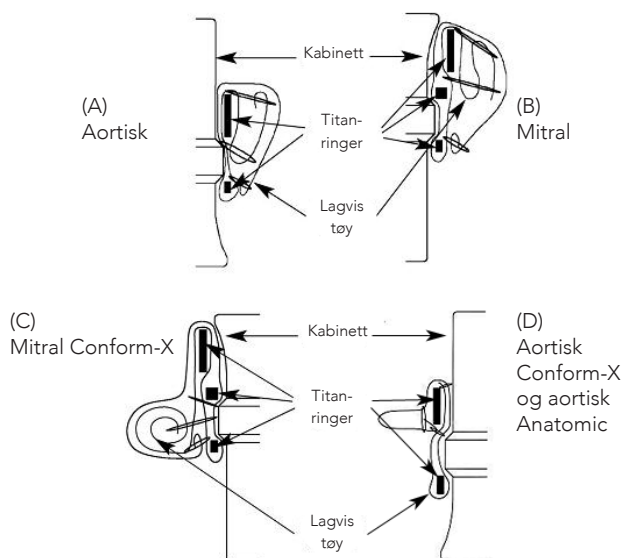
Figur 12. Supra-annulær klaffposisjonering



Suturene skal føres gjennom midtpunktet av suturringen. Dette gjør også at suturringen holder seg fleksibel og passer i annulus. Det forhindrer også at suturnålen kommer i kontakt med titanringene i suturringen (figur 13). Orienteringsmerkene på suturringen kan brukes som hjelp ved suturplassering.

FORSIKTIG: For Anatomic-suturringen må suturene ved de tre klaffeforbindelsene stemme overens med de tre orienteringsmerkene på suturringen.

Figur 13. Tverrsnitt av suturring

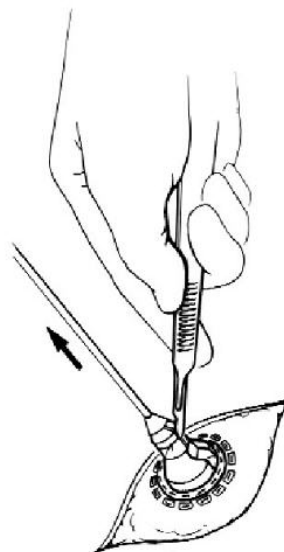


Når alle suturene er på plass, føres klaffen inn i annulus, og suturene bindes fast. For aortaklaffer anbefales det at de første 3 knutene bindes i lik avstand til hverandre og midt mellom forbindelsene for å stabilisere klaffen i annulus. Holderen fjernes fra klaffen ved å kutte holdesuturen forsiktig som vist i figur 14, og deretter varsomt løfte klaffholderen med håndtaket ut av klaffen.

ADVARSEL: IKKE prøv å sette klaffholderen inn i klaffen på nytt etter at den er fjernet. Aorta- og mitralklaffer bruker enveis ventilholdere som er spesifikke for hver klafftype. (Figur 2.)

FORSIKTIG: Suturbånd skal forkortes for å unngå mulig forstyrrelse av blodbevegelsen.

Figur 14. Fjerning av klaffholderen



9.6 Evaluering av blodbevegelse og klaffrotasjon

Testing av blodbevegelse

Når klaffen er på plass, må man teste at bladene kan bevege seg fritt. For å teste bladenes mobilitet, bruk rotatorsonden eller bladsonden for å flytte bladene varsomt og bekrefte at de kan åpnes og lukkes fritt.

ADVARSEL: Test kun bladenes mobilitet med On-XLTi On-X bladsonde eller bladsonden på enden av rotatoren.

Rotasjon

Hvis bladene ikke beveger seg fritt, må du rotere klaffen varsomt i enhver retning til den når en posisjon uten blodforstyrrelse.

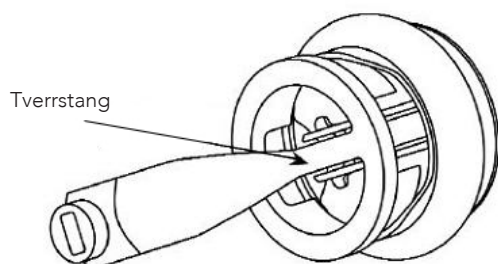
FORSIKTIG: Ikke prøv å rotere klaffen hvis du oppdager betydelig rotasjonsmotstand. Vridningen som kreves for å rotere klaffen in situ bør være den samme som den som kreves når man tester rotasjon før implantasjon. Hvis merkbart mer vridning kreves for rotasjon, må du stanse rotasjonsforsøket. Hvis rotasjon er nødvendig og ikke kan utføres, må du fjerne klaffen.

Rotatoren kan brukes med eller uten instrumenthåndtaket tilkoblet. Ved behov, koble instrumenthåndtaket til rotatoren ved å sette instrumenthåndtakets tupp inn i åpningen på enden av rotatorhåndtaket til den klikker bestemt på plass.

ADVARSEL: Bruk kun On-XLTI On-X-rotatoren for å rotere klaffen in situ. Bruk kun rotatoren med tilsvarende størrelse. Hvis du bruker en rotator med feil størrelse, kan klaffen skades.

Med rotatorbladsonden mellom bladene og tverrstangen innrettet med klaffens bladakse, setter du klaffrotatoren forsiktig inn i klaffen til den glir lett på plass (figur 15).

Figur 15. Sett inn klaffrotator



FORSIKTIG: Man skal ikke oppleve motstand ved innsetting av rotatoren. Hvis du oppdager motstand, må du stanse, fjerne og rette inn rotatoren på nytt før du prøver å sette den inn igjen.

Test bladbevegelsen på nytt etter rotasjon. Hvis du ikke kan bevege bladet fritt, må klaffen fjernes.

9.7 Klafforientering

Aortisk:

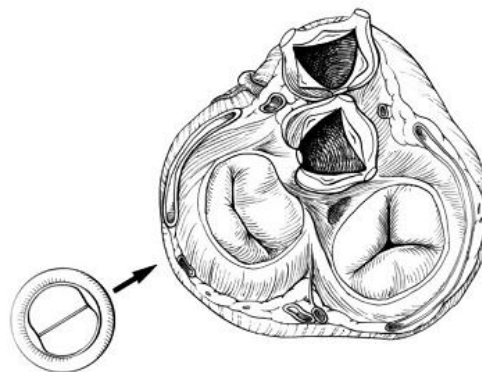
Basert på kliniske studier, finnes det ingen foretrukken orientering for aortiske On-X hjerteklaffproteser med standard, Conform-X eller Anatomic suturringkonfigurasjoner.

FORSIKTIG: Når klaffen er implantert, må du bekrefte visuelt at koronarostiene er fri for mulige forstyrrelser.

Mitral:

Litteraturen foreslår at mitralklaffens akse skal posisjoneres anti-anatomisk. Se figur 16.

Figur 16. Mitralklaffens akse posisjonert anti-anatomisk



Mitral standard og Conform-X

10. POSTOPERATIV INFORMASJON

10.1 Kompatibilitet med magnetresonanstomografi (MR)

*Merk: Følgende MR-resultater gjelder for alle On-X protetiske hjerteklaffstørrelser og suturmanjsettkonfigurasjoner.



MR-betinget:

On-X hjerteklaffprotese, Mitral Conform-X hjerteklaffprotese, størrelse 25-33*, er påvist å være MR-kompatibel ifølge terminologien i American Society for Testing and Materials (ASTM) International, betegnelse: 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, USA.

Ikke-klinisk testing har vist at On-X Mitral Conform-X hjerteklaffprotese, størrelse 25-33, er MR-kompatibel. En pasient med denne enheten kan skannes sikkert rett etter plassering under følgende forhold:

Statisk magnetfelt:

- Statisk magnetfelt på maks. 3 Tesla
- Maksimalt romlig gradient-magnetfelt på maks. 720 gauss/cm

MR-relatert oppvarming:

I ikke-klinisk testing produserte On-X hjerteklaffprotese, Mitral Conform-X hjerteklaffprotese, størrelse 25-33, følgende temperaturøkning under MR utført i 15 minutters skanning (dvs. pr. pulssekvens) i 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, programvare 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA) MR-system:

Høyeste temperaturendring +1,6 °C

De MR-relaterte oppvarmingseksperimentene for On-X Mitral Conform-X hjerteklaffprotese, størrelse 25-33, ved 3 Tesla, ved bruk av en sende-/mottaks-RF-kroppsspole ved en MR-systemrapportert helkroppss gjennomsnittsberegnet SAR på 2,9 W/kg (dvs. assosiert med en kalorimetrimålt helkroppss gjennomsnittsberegnet verdi på 2,7 W/kg) indikerte derfor at den største mengden oppvarming som forekom i forbindelse med disse spesifikke tilstandene var +1,6 °C eller mindre.

Artefaktinformasjon:

MR-bildekvaliteten kan reduseres hvis området av interesse er i nøyaktig samme område eller relativt nær posisjonen til On-X Mitral Conform-X hjerteklaffprotese, størrelse 25-33. Det kan derfor være nødvendig å optimalisere MR-avbildningsparametre for å kompensere for tilstedeværelsen av denne enheten.

Pulssekvens	Størrelse på signalmangel (mm ²)	Planorientering
T1-SE	1 090	Parallell
T1-SE	686	Vinkelrett
GRE	1 478	Parallell
GRE	1 014	Vinkelrett

10.2 Returnerte varer

Foregående autorisasjon fra On-XLTIs kundeserviceavdeling er påkrevd for retur av produkter. Hvis du har spørsmål angående klaffen eller returautorisasjon, må du kontakte kundeserviceavdelingen.

Lisensiert under amerikanske patentnr. 5,308,361; 5,137,532; 5,545,216; 5,772,694; 5,641,324; 5,908,452; 5,284,676; 5,305,554; 5,328,713; 5,332,337; 5,336,259; 5,514,410; 5,677,061; 6,096,075; serienr. 09/010,449 tillatt, serienr. 09/224,816 tillatt; og andre tillatelser og patentsøknader.

11. PASIENTINFORMASJON

11.1 Pasientregistrering

I hver klaffpakke finner du et pasientregistreringskort og et implantatregistreringskort. On-XLTI ber om at du fyller ut implantatregistreringskortet øyeblikkelig og returnerer en papirkopi til On-XLTIs kundeserviceavdeling. For flere klaffimplantater bes du om å fyller ut ett kort for hver klaff. On-XLTI vil bruke disse data til underrettingsformål og for å bidra med å etterfylle inventar på sykehuset. All pasientinformasjon er strengt konfidensiell, og frigivelsen av pasientidentifiserende informasjon kan nektes hvis loven tillater det.

11.2 Pasientregistreringskort

Et pasientregistreringskort leveres sammen med protesen. Pasienter skal oppfordres til å fyller ut kortet og ha det med seg til enhver tid.

11.3 Pasientinformasjonsbrosjyre

On-XLTI tilbyr en pasientinformasjonsbrosjyre som legen kan velge å gi pasienten før utskrivning. Kopier av denne brosjyren er tilgjengelig ved anmodning fra din On-XLTI-salgrepresentant.

12. GARANTIFRASKRIVELSE

På grunn av komplikasjonene angitt nedenfor, som kan forekomme ved bruk av alle hjerteklaffproteser, og risikoene for skade, som også er angitt tidligere, før, under eller etter implantasjon, garanterer On-XLTI kun at produktet skal overholde On-XLTIs standardspesifikasjoner. Ingen andre garantier gis av On-XLTI angående funksjonen til det anvendte produktet, og On-XLTI fraskriver seg alle risikoer når det gjelder resultatene av bruken av dette produktet. Brukeren påtar seg alle risikoer forbundet med bruk av produktet. On-XLTI fraskriver seg alle andre garantier med hensyn til produktet, uttrykte eller underforståtte, inkludert, men ikke begrenset til de forbundet med produktets salgbarhet eller egnethet til et bestemt formål. On-XLTI står ikke ansvarlige for noen direkte, spesielle, følgemessige eller utilsiktede tap, skader eller kostnader forbundet med bruken av produktet. Ingen personer er bemyndiget til å endre noen av disse betingelsene, eller å holde On-XLTI til ytterligere ansvar eller kreve garantier i forbindelse med bruken av produktet.

VEDLEGG A

Klinisk informasjon som påkrevd av FDA (USA)

1. BIVIRKNINGER

I den europeiske studien før markedsføring ble totalt 184 aortiske On-X hjerteklaffproteser implantert hos 184 pasienter ved 11 sentre. Gjennomsnittlig oppfølging var 2,2 år (fra 0 til 4 år) med totalt 411,8 pasientår. I mitralposisjon ble 229 klaffer implantert hos 229 pasienter ved 16 sentre. Gjennomsnittlig mitraloppfølging var 1,8 år (fra 0 til 4,5 år) med totalt 417,9 pasientår.

Hos aortaklaffpasienter forekom totalt 7 dødsfall under studien, og 2 av disse ble karakterisert som klaffrelaterte. Årsakene til aortaklaffrelaterte dødsfall var tidlig tromboembolisme (1 pasient) og plutselig, uforklarlig dødsfall (1 pasient). Hos mitralklaffpasienter forekom totalt 18 dødsfall under studien, og 3 av disse ble karakterisert som klaffrelaterte. Årsakene til mitralklaffrelaterte dødsfall var tidlig, ukontrollert blødning (1 pasient) og plutselig, uforklarlig dødsfall (2 pasienter).

1.1 Observerte bivirkninger

Bivirkninger ble rapportert i den kliniske studien som vist i tabell 3 og 4.

2. KLINISKE STUDIER

2.1 Studier før markedsføring

De kliniske studiene før markedsføring av On-X hjerteklaffprotese var beregnet på å studere klaffens sikkerhet og effekt ved aorta- og mitralklaffutskiftning. Pasienter som krevde isolerte aortaklaffutskiftninger ble innmeldt fra 1996 til 2000 ved 11 sentre i en internasjonal multisenter, prospektiv, ikke-randomisert studie med retrospektive kontroller. Pasienter som krevde isolerte mitralklaffutskiftninger ble innmeldt fra 1996 til 2001 ved 16 sentre i en internasjonal multisenter, prospektiv, ikke-randomisert studie med retrospektive kontroller.

Aortakohorten inkluderte 184 pasienter (121 menn, 63 kvinner) i alderen 20 til 80 år (gjennomsnitt 60,2 år). Den kumulative oppfølgingen var 411,8 pasientår med en gjennomsnittlig oppfølging på 2,2 år (SD = 0,8 år, intervall = 0 til 4,0 år). Mitral kohorten inkluderte 229 pasienter (86 menn, 143 kvinner) i alderen 21 til 78 år (gjennomsnitt 59,2 år). Den kumulative oppfølgingen var 417,9 pasientår med en gjennomsnittlig oppfølging på 1,8 år (SD = 1,3 år, intervall = 0 til 4,5 år). Tabell 5 og 6 presenterer preoperativ og operativ pasientdemografi. Diagram 1 viser antallet implanterte pasienter kontra varigheten av oppfølging. Tabell 7 presenterer implantatinformasjon etter klaffstørrelse, inkludert antallet implanterte pasienter og antallet pasientår.

Sikkerhetsendepunkter innhentet i studiene var komplikasjoner; blodanalyser ble brukt for å bekrefte fravær eller forekomst av bestemte komplikasjoner. Sikkerhetsresultater er angitt i tabell 3 og 4. Effektpendepunkter var New York Heart Association (NYHA)-klassifikasjon og ekkokardiografiske evalueringer. NYHA og bloddata ble oppnådd preoperativt, intraoperativt og postoperativt ved 3 til 6 måneder, ved ett år og årlig deretter. Hemodynamiske data ble innhentet ved utskrivning og ved ett år. Tabell 8 og 9 presenterer disse effektresultatene.

2.2 Studie etter markedsføring av lavere målantikoagulasjon

Studien kalt Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial (PROACT) ble utformet for å evaluere om det er sikkert og effektivt å behandle pasienter implantert med On-X hjerteklaffprotese med mindre aggressiv antikoagulantbehandling enn anbefalingene i de gjeldende retningslinjene fra American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) eller American College of Chest Physicians (ACCP) for pasienter som får en mekanisk hjerteklaff med to blader. Den første kohorten som fullførte innmelding og analyse ble brukt til å sammenligne standard antikoagulantbehandling med internasjonal normalisert ratio (INR)-målet på 1,5 til 2,0 hos høyrisikopasienter som krevde aortaklaffutskiftning (AVR).

Studiens utforming og pasientutvelgelse

Høyrisiko-AVR-gruppen i PROACT-studien var en prospektiv, randomisert, ikke-blindet, kontrollert studie som sammenlignet resultatene etter AVR med On-X-klaffen. Det var en multisenterstudie bestående av 36 sentre i Nord-Amerika, hvorav 35 sentre var i USA og 1 senter var i Canada. Totalt 425 pasienter ble rekruttert i denne kohorten for AVR hos pasienter med høy risiko for klafftrombose og tromboembolisme. Innmelding startet i juni 2006 og ble lukket for høyrisiko-AVR-gruppen i oktober 2009. Oppfølgingsdata til og med 1. september 2014 var tilgjengelige for denne rapporten. De primære endepunktene var frekvensene av klafftrombose, tromboembolisme, blødning, ny operasjon, eksplantasjon og klaffrelatert mortalitet eller mortalitet grunnet alle årsaker, som definert i retningslinjene fra Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) for klaffstudier. Non-inferioritet mellom de 2 gruppene skulle evalueres ved å kombinere klafftrombose, tromboembolisme og blødningsfrekvens, samt en non-inferioritetsmargin på 1,5 % (absolutt). Anslått prøvestørrelse ble bestemt ved bruk av en ensidig andelstest med en type I-feil på 0,05 og styrke på 80 % for å teste hypotesen for non-inferioritet.

Kriterier for pasientinkludering

Kriteriene for pasientinkludering var som følger:

1. Pasienter med en klinisk indikasjon for isolert AVR
2. Pasienter med følgende tilstander som plasserer dem i "høyrisiko"-gruppen: kronisk atrieflimmer, ejsjonsfraksjon i venstre ventrikkel < 30 %, forstørret venstre atrium > 50 mm i diameter, spontane ekkokardiografiske kontraster i venstre atrium, vaskulære patologiske funksjoner, neurologiske hendelser, hyperkoagulabilitet (definert nedenfor), aneurisme i venstre eller høyre ventrikkel, manglende trombocyttespons på acetylsalisylsyre eller klopidogrel, og kvinner som får østrogensubstitusjonsbehandling.
3. Samtidig hjertekirurgi, deriblant koronararteriebypassgraft, mitral- eller tricuspiddklaffreparasjon, erstatning av aorta ascendens og maze-prosedyren, ble tillatt
4. Voksne pasienter (minst 18 år)

Kriterier for pasienteksklusjon

De viktigste kriteriene for pasienteksklusjon var som følger:

1. Klaffprotese på høyre side
2. Dobbel (aorta pluss mitral) klaffprotese
3. Pasienter med aktiv endokarditt ved implantasjonen
4. Tidligere bekreftet eller mistenkt tromboembolisk hendelse eller tromboflebitt som oppsto eller forsvant i året før innmeldingen
5. Pasienter som er i en akutt tilstand

Hyperkoagulabilitet hos AVR-pasienter ble definert av følgende blodprøver utført preoperativt og før innsatt warfarinbehandling: aktivert protein C-resistens (faktor V Leiden-mutasjon), protrombinmutasjon, antitrombin III-aktivitet, protein C-aktivitet, protein S-aktivitet, faktor VIII-aktivitet og lipoproteinkolesterol med lav tetthet. Resistens mot acetylsalisylsyre eller klopidogrel hos AVR-pasienter ble definert fra kliniske laboratorietestresultater: urin 11-dehydro-tromboksen B2 (senere endret til blodtromboksen A2) for acetylsalisylsyre og hemming av P2Y12 for klopidogrel.

Randomisering til test- og kontrollgrupper

Alle pasienter fikk rutinemessig warfarin med en INR-målværdier på 2,0 til 3,0 pluss acetylsalisylsyre 81 mg daglig de første 3 månedene etter operasjonen. 90 dager etter operasjonen ble randomisering utført ved bruk av en standard Mersenne Twister-algoritme via en elektronisk randomiseringsmodul.

Testgruppe: I de første 3 månedene etter operasjonen ble warfarin ved en INR-målværdi på 2,0 til 3,0 med acetylsalisylsyre 81 mg/døgn brukt. Etter 3 måneder ble warfarindosen redusert til en INR-målværdi på 1,5 til 2,0 med acetylsalisylsyre 81 mg/døgn.

Kontrollgruppe: Etter operasjonen ble warfarin ved en INR-målværdi på 2,0 til 3,0 med acetylsalisylsyre 81 mg/døgn brukt i løpet av studieperioden.

Alle pasienter i testgruppen som opplevde en tromboembolisk hendelse ble byttet til standard antikoagulantbehandling (INR, 2,0-3,0 pluss acetylsalisylsyre 81 mg/døgn), selv om slike pasienter forble i testgruppen etter intention-to-treat.

Primære endepunkter

De primære endepunktene inkluderte store blødningshendelser, mindre blødningshendelser, transitorisk iskemisk anfall (TIA), iskemisk slag, perifer tromboembolisme, klafftrombose, en kombinasjon av disse hendelsene, ny operasjon, eksplantasjon samt klaffrelatert mortalitet eller mortalitet grunnet alle årsaker.

Sekundære endepunkter

De sekundære endepunktene inkluderte endokarditt, hemolyse, hemolytisk anemi, paravalvulær lekkasje, strukturell og ikke-strukturell dysfunksjon, postoperativ New York Heart Association-funksjonsklasse og ekkokardiografisk hemodynamikk (maks. gradient, gjennomsnittsgradient, effektivt åpningsområde og valvulær regurgitasjon).

Oppfølgingsplan

Pasientene ble fulgt opp ved hjelp av personlige besøk ved studieinstitusjonene 3 måneder, 6 måneder og 1 år etter operasjonen og deretter årlig i 2 til 5 og hele 8 år etter operasjonen for å oppnå de nødvendige 800 pasientårene med oppfølging som er påkrevd av FDA. Under disse besøkene ble elektrokardiografi eller ekkokardiografi utført som påkrevd av protokollen og som klinisk indisert. Alle pasienter vedlikeholdt med warfarinbehandling ble fulgt opp ved bruk av ukentlig INR-testing hjemme via en sentral telefondatabase eller elektronisk database. Oppfølgingsperioden fant sted til og med 1. september 2014 og ble fullført hos 98 % av pasienter.

Administrasjon av INR

Alle pasienter fikk en INR-monitor til hjemmebruk ved randomisering. INR-kontrollen ble vedlikeholdt ved bruk av ukentlig hjemmetesting, med warfarindosejusteringer utført ved de kliniske institusjonene for å redusere INR-variabilitet og maksimere tiden i INR-målområdet. Overholdelse med hjemmeovervåkingen ble fastslått ved å registrere hvor ofte testene ble utført månedlig.

Statistisk analyse

Den beskrivende statistikken, inkludert gjennomsnitt- og standardavvik, ble rapportert for numeriske målinger. Tidlige bivirkninger var de som oppsto før randomisering og ble beregnet som prosentverdier. Sene (etter randomisering) lineære bivirkningsfrekvenser i %/pasientår ble beregnet basert på sikkerhetspopulasjonen, inkludert alle pasienter som hadde fått minst 1 dose av studielegemidlet. Kaplan-Meier-overlevelsestabellkurver ble beregnet for tid-til-hendelse-data. Fra randomiseringen til den første hendelsen ble analysene utført ved bruk av den statistiske programvaren Statistical Analysis Systems, versjon 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATER

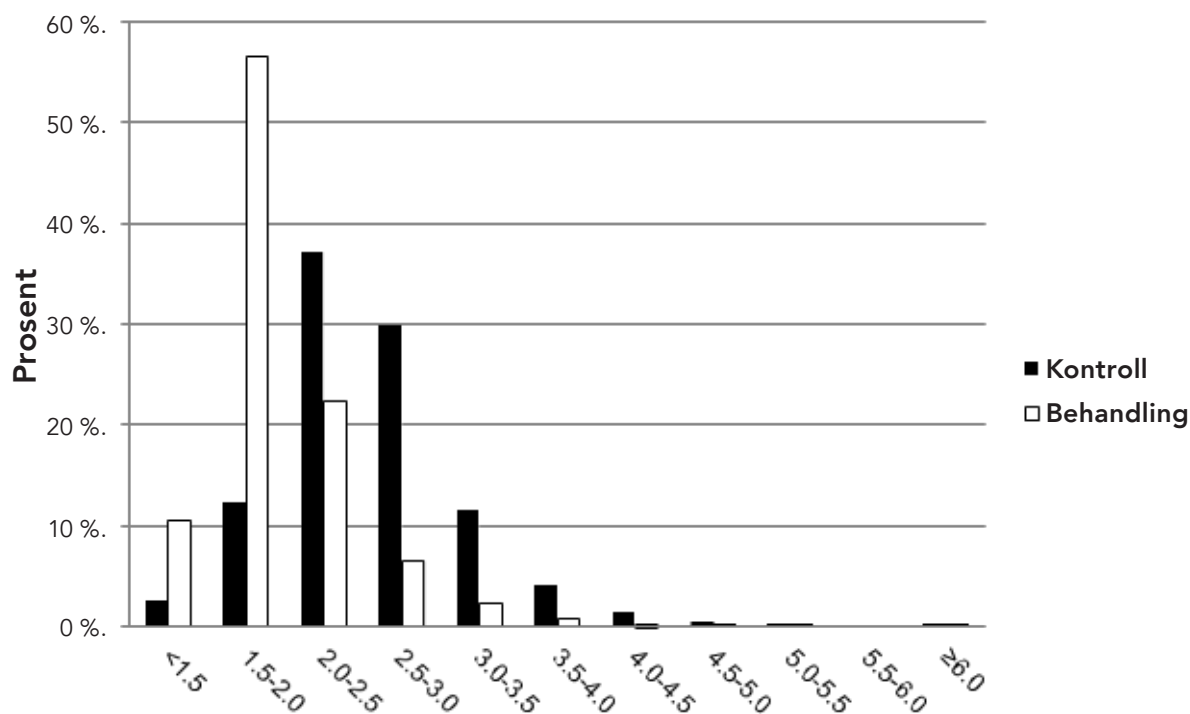
Fra juni 2006 til oktober 2009 ble 425 pasienter meldt inn i høyrisiko-AVR-gruppen i PROACT-studien. Av disse 425 pasientene ble 185 randomisert 3 måneder etter operasjonen til testgruppen og 190 ble randomisert til kontrollgruppen. Oppfølgingsperioden var i gjennomsnitt 3,82 år til og med 1. september 2014 (878,6 pasientår for kontrollgruppen og 766,2 pasientår for testgruppen). De resterende 50 pasientene ble fjernet fra studien før randomisering av følgende årsaker: dødsfall (n = 8), bivirknings-eksklusjon iht. protokoll (n = 10), annen eller ingen operasjon utført (n = 14), utmelding av pasient eller lege (n = 11), eksklusjon grunnet protokollkriterium (n = 3), eksplantasjon (n = 1), og tapt til oppfølging (n = 3). Gjennomsnittlig alder ved operasjonen var $55,8 \pm 12,0$ år (område 22-85) for kontrollgruppen og $54,1 \pm 13,0$ år (område 20-83) for testgruppen ($p = 0,187$). I kontroll- og testgruppen var henholdsvis 81 % og 80 % menn ($p = 0,898$).

Sammenligninger mellom de 2 gruppene innen medfødte klaffrelaterte patologiske funksjoner, klafflesjon, preoperativ New York Heart Association-funksjonsklassifikasjon, kliniske risikofaktorer og unormale laboratorietestresultater er oppført i tabell 10. Det ble ikke påvist statistisk signifikante forskjeller.

Pasienten ble ansett å ha minimal overholdelse hvis de testet minst to ganger i måneden, omtrent dobbelt så ofte som konvensjonell INR-overvåking på en poliklinikk. Pasienten ble ansett å ha fullstendig overholdelse hvis de testet 2-3 ganger i måneden. Optimal hjemmeovervåking gir et gjennomsnittlig testintervall på 7 dager. I den gjeldende studien var gjennomsnittlig intervall mellom tester 9 dager i begge grupper. Over 80 % av pasientene hadde minimal overholdelse med prosedyrene for hjemmeovervåking, >20 % hadde optimal overholdelse, og 96 % av alle pasienter prøvde å utføre hjemmetesting minst én gang. Til slutt nektet 4 % av pasienter å utføre INR-overvåking hjemme, og ble i stedet overvåket av lokale leger ved klinikkbesøk. Gjennomsnittlig INR var $1,89 \pm 0,49$ (median 1,80) for testpasientene (målområde 1,5–2,0) og $2,50 \pm 0,63$ (median 2,40) for kontrollpasientene (målområde 2,0–3,0).

Figur 17 viser fordelingen av INR-målinger etter gruppe, og demonstrerer de lavere INR-nivåene i testgruppen. Prosentandelen av INR-målinger i målområdet var 64,1 % for testgruppen og 70,4 % for kontrollgruppen. Prosentandelen av testgruppen innenfor området var lik den for kontrollgruppen, på tross av det smalere målområdet. Gjennomsnittlig og median INR var innenfor målområdet for begge gruppene. Prosentandelen

Figur 17. INR-fordelinger



av målingene $>3,0$ eller $<1,5$ var henholdsvis 17,3 % i kontrollgruppen og 13,5 % i testgruppen.

Resultatene fra primært endepunkt-hendelsene er oppført i tabell 11. De lineære sene hendelsesfrekvensene viste at testgruppen opplevde lavere hendelsesfrekvenser både for stor og mindre blødning.

Frekvensene av trombotiske hendelser mellom de 2 gruppene var tilsynelatende lignende. Forskjellen innen blødningshendelser mellom de 2 gruppene var merkbart bedre i testgruppen. Mortalitätsfrekvensene mellom de 2 gruppene var også lignende; frekvensene av samtlige andre sekundære klaffrelaterte hendelser som ikke er oppført i tabell 11 var <1 %/pasientår, og var også lignende mellom de 2 gruppene.

Før randomisering døde 4 pasienter innen de første 30 dagene, og 4 ytterligere pasienter døde mellom 30 og 90 dager. De 4 tidlige dødsfallene skyldtes kardiogent sjokk, multiorgansvikt, biventrikulær svikt og kolesterolemboli som medførte nyresvikt; alle oppsto innen 2 dager etter operasjonen. De 4 dødsfallene som oppsto 30 til 90 dager etter operasjonen skyldtes plutselige dødsfall av ukjent årsak, proteseendokarditt, hjerneblødning og arytmi.

Etter randomisering var insidensen av plutselige dødsfall lik i begge grupper (3 i hver gruppe). Det oppsto 3 hjertedødsfall i kontrollgruppen og ingen i testgruppen. Klaffrelaterte dødsfall inkluderte 2 hjerneblødningshendelser og 1 gastrointestinal blødningshendelse i kontrollgruppen, og 1 iskemisk slag og 1 hjerneblødningshendelse i testgruppen. De resterende sene dødsfallene ble fastslått av uavhengig evaluering ikke å være klaffrelaterte, og det var 7 i hver gruppe.

En kvalitativ evaluering av nye operasjoner og eksplantasjoner avslørte at typene av og årsakene til de nye operasjonene og eksplantasjonene var lignende mellom de 2 gruppene. Før randomisering var den vanligste kirurgiske prosedyren ny eksplorasjon grunnet perioperativ blødning, som oppsto 22 ganger (5,2 % av 425 pasienter, eller omtrent halvparten av alle perioperative blødningshendelser). Innsetting av ny pacemaker innen 14 dager var den nest vanligste prosedyren, og oppsto hos 19 pasienter (4,5 % av 425 pasienter). Andre tidlige prosedyrer hadde opphav i gastrointestinal blødning, proteseendokarditt, ny ståltrådplassering i sternum og et okkult svangerskap; hver én gang. Etter randomisering var klaffrelaterte nye operasjoner forbundet med proteseendokarditt, paravalvulær lekkasje, trombose, perifer trombektomi, blødning og hjertetransplantasjon. Totalt var frekvensen av nye operasjoner etter randomisering 0,46 %/pasientår for kontrollgruppen og 0,91 %/pasientår for testgruppen, og frekvensen av eksplantasjoner var 0,34 % i kontrollgruppen og 0,91 % i testgruppen. Typene

og antallene av nye operasjoner og eksplantasjoner var lignende på tvers av gruppene.

TIA var definert som en neurologisk mangel som varer i ≤ 3 dager. Syv (7) TIA-er oppsto i kontrollgruppen, med en gjennomsnittlig varighet på 1,6 dager, og 11 i testgruppen, med en gjennomsnittlig varighet på 1 dag. Samtlige var kortvarig blindhet, nummenhet, svakhet eller kribling hos pasienter der computertomografi- eller magnetresonanstomografiskanning ikke utviste sirkulasjonsabnormiteter eller nye hjerneinfarkt. Syv (7) iskemiske slag oppsto i kontrollgruppen og 6 oppsto i testgruppen. Av disse ble 3 i kontroll- og testgruppene korrigert i løpet av 3 dager, men resultatene fra computertomografi- og magnetresonanstomografien var positive. Fire (4) kontrollpasienter og 2 testpasienter opplevde en permanent neurologisk svekkelse, og 1 testpasient døde av slag dag to etter operasjonen. Insidensen av neurologisk tromboemboliske hendelser i de 2 gruppene var lik den vist i tabell 11.

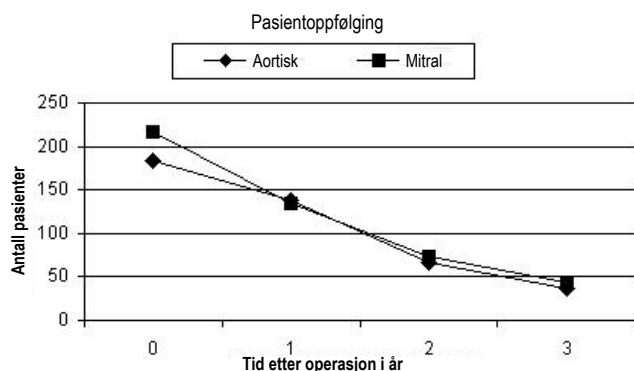
Klafftrombose var kvalitativt ulikt tromboembolisme siden alle 4 klafftrombosehendelser oppsto hos pasienter som hadde sluttet å ta warfarin i strid med medisinsk rådgivning. Disse tilfellene ble administrert med klaffeksplantasjon (1 kontroll og 1 test), 1 trombektomi og 1 spontan korrigering med ny administrasjon av warfarin. Alle 4 pasienter ble friske igjen.

Av de primære endepunkthendelsene i de kombinerte kontroll- og testgruppene var 46 store blødningshendelser, 44 mindre blødningshendelser, 13 iskemiske slag og 18 TIA-er. Store blødningshendelser ble videre inndelt i 5 hjerneblødningshendelser, 27 gastrointestinale blødningshendelser, 3 hematomer, 2 neseblødninger og 9 andre blødningshendelser. Hjerneblødningshendelser førte til 3 dødsfall og 2 permanente svekkelser. Iskemiske slag førte til 1 dødsfall og 6 permanente svekkelser; 6 pasienter ble helt friske innen <3 dager. Tabell 11 kategoriserer blødningshendelsene og de cerebrale hendelsene inn i de i kontrollgruppen og de i testgruppen.

For å teste studiehypotesen ble analyser av non-inferioritet utført, oppført i tabell 12. Disse analysene fastslår at testgruppen ikke presterte dårligere enn kontrollgruppen ved en non-inferioritetsmargin på 1,5 %. Sammenligninger med måltelseskriteriene (Objective Performance Criteria – OPC) var også påkrevd av protokollen, og vises i tabell 13. Studien ble ansett som vellykket hvis frekvensen av OPC-hendelser var mindre enn to ganger den tilsvarende OPC, som er oppført i denne tabellen.

Diagram 1: Pasientoppfølging over tid

Implanterte aortapasienter N = 184,
Kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår
Implanterte mitralpasienter N = 229,
Kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår



Oppfulgte pasienter, NF	Utskrivning			
	Utskrivning	1 år etter operasjon	2 år etter operasjon	3 år etter operasjon
Aortisk	184	138	66	37
Mitral	216	134	74	44

Tabell 3: Observerte bivirkningsfrekvenser for aortautskifting¹

Alle implanterte pasienter, N = 184, kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår

Komplikasjon	Tidlige hendelser		Sene hendelser ²		Frihet fra hendelse ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pasientår	1 år etter operasjon (n = 138)	3 år etter operasjon (n = 37)
Mortalitet (alle)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mortalitet (klaffrelatert)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditt	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Eksplantasjon	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Blødning ⁶ (alle)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Blødning (kraftig)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Perivalvulær lekkasje (alle)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Perivalvulær lekkasje (kraftig)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Feil i ikke-strukturell klaff	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Ny operasjon (klaffrelatert)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Feil i strukturell klaff	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolisme	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Merknader:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbel klaffutskifting.
2. Sene hendelser beregnet som lineære frekvenser basert på totale pasientår.
3. Frihet fra hendelse ble beregnet ut fra Kaplan-Meier-metoden. SE = Standard Error (Standardfeil).
4. n = antall pasienter i hver kategori; N = totalt antall studiepasienter.
5. Blodstudier utført ved et kjernelaboratorium fastslo at klaffen skaper et lavt nivå av fullstendig kompensert hemolyse representert av en økning i SLDH med et gjennomsnitt innen normalområdet, en reduksjon i haptoglobin til under normalt hos 69 % av pasienter med aortaklaffutskifting (AVR) og 65 % mitralklaffutskifting (MVR) ved 1 år, og alle andre analytter innen normalområdet.
6. Anvendte antikoagulantia ble rapportert. Målvarden for internasjonalt normalisert ratio var 2,5 til 3,5 i AVR og 3,0 til 4,5 i MVR.

Tabell 4: Observerte bivirkningsfrekvenser for mitralutskiftning¹

Alle implanterte pasienter, N = 229, kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår

Komplikasjon	Tidlige hendelser		Sene hendelser ²		Frihet fra hendelse ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pasientår	1 år etter operasjon (n = 134)	3 år etter operasjon (n = 44)
Mortalitet (alle)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalitet (klaffrelatert)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditt	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Eksplantasjon	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Blødning ⁶ (alle)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Blødning (kraftig)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Perivalvulær lekkasje (alle)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Perivalvulær lekkasje (kraftig)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Feil i ikke-strukturell klaff	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Ny operasjon (klaffrelatert)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Feil i strukturell klaff	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolisme	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Merknader:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbel klaffutskiftning.
2. Sene hendelser beregnet som lineære frekvenser basert på totale pasientår.
3. Frihet fra hendelse ble beregnet ut fra Kaplan-Meier-metoden. SE = Standard Error (Standardfeil).
4. n = antall pasienter i hver kategori; N = totalt antall studiepasienter.
5. Blodstudier utført ved et kjernelaboratorium fastslo at klaffen skaper et lavt nivå av fullstendig kompensert hemolyse representert av en økning i SLDH med et gjennomsnitt innen normalområdet, en reduksjon i haptoglobin til under normalt hos 69 % AVR og 65 % MVR ved 1 år, og alle andre analytter innen normalområdet.
6. Anvendte antikoagulantia ble rapportert. Målværdien for internasjonalt normalisert ratio var 2,5 til 3,5 i AVR og 3,0 til 4,5 i MVR.

Tabell 5: Preoperativ pasientdemografi**Aortisk preoperativ pasientdemografi**

Alle implanterte pasienter, N = 184,

Kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår

Pasientegenskap	N	% (n/N) ¹
Alder ved implantasjon i år	60,2 ± 8,4	
Kjønn:		
• Mann	121	65,8 %
• Kvinne	63	34,2 %
NYHA-klassifisering:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Ukjent	0	0,0 %
Klafflesjon:		
• Stenose	86	46,7 %
• Insuffisiens	39	21,2 %
• Blandet	59	32,1 %
• Annet	0	0 %

Mitral preoperativ pasientdemografi

Alle implanterte pasienter, N = 229,

Kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår

Pasientegenskap	N	% (n/N) ¹
Alder ved implantasjon i år	59,2 ± 10,6	
Kjønn:		
• Mann	86	37,6 %
• Kvinne	143	62,4 %
NYHA-klassifisering:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Ukjent	4	1,7 %
Klafflesjon:		
• Stenose	29	12,7 %
• Insuffisiens	111	48,5 %
• Blandet	87	38,0 %
• Annet	2	0,9 %

Merknader: 1. n = antall pasienter i hver kategori; N = totalt antall studiepasienter.

Merknader: 1. n = antall pasienter i hver kategori; N = totalt antall studiepasienter.

Tabell 6: Operativ pasientdemografi¹

Operativ demografi for aortaklaffpasienter

Alle implanterte pasienter, N = 184,
Kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår

Variabel	Kategori ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologi ³	Kalknedslag	92	50,0 %	
	Degenerativ	51	27,7 %	
	Revmatisk	24	13,0 %	
	Medfødt	18	9,8 %	
	Endokarditt	8	4,4 %	
	Feil i klaffprotese	0	0,0 %	
	Annet	6	3,3 %	
	Samtidige prosedyrer ³	Ingen	141	76,7 %
Koronararteriebypassgraft		21	11,4 %	
Myotomi		10	5,4 %	
Mitralreparasjon		5	2,7 %	
Aortareparasjon eller -utskiftning		4	2,2 %	
Tricuspidreparasjon		1	0,5 %	
Muskelbro		1	0,5 %	
Tricuspidutskiftning		0	0,0 %	
Eksplantasjon av annuloplastikk med ring		0	0,0 %	
Maze operasjon		0	0,0 %	
Lukking av venstre aurikkel		0	0,0 %	
Reparasjon av ventrikulær aneurisme		0	0,0 %	
Annet		0	0,0 %	
Eksisterende tilstander ³		Systemisk hypertensjon	90	48,9 %
		Hyperlipidemi	83	45,1 %
	Angina	42	22,8 %	
	Koronararteriesykdom	42	22,8 %	
	Diabetes mellitus	33	17,9 %	
	Atrielle arytmier	25	13,6 %	
	Feil i venstre ventrikkel	23	12,5 %	
	Kongestiv hjertesvikt	22	12,0 %	
	Hjerteinfarkt	12	6,5 %	
	Cerebrovaskulær hendelse	10	5,4 %	
	Halsarteriesykdom	7	3,8 %	
	Endokarditt	4	2,2 %	
	Kardiomyopati	3	1,6 %	
	Pacemakerimplantat	2	1,1 %	
	Koronararteriebypassgraft	1	0,5 %	
	Tidligere aortaklaffutskiftning	1	0,5 %	
	Tidligere mitralklaffutskiftning	0	0,0 %	
	Annet	27	14,8 %	
	Klaffstørrelse	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 %	

Merknader:

- Sortert etter hvor ofte de forekommer, bortsett fra klaffstørrelse.
- n = antall pasienter i hver kategori; N = totalt antall studiepasienter.
- Kan være mer enn én per pasient.

Operativ demografi for mitralklaffpasienter

Alle implanterte pasienter, N = 229,
Kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår

Variabel	Kategori ¹	N	% (n/N) ²
Etiologi ³	Revmatisk	86	37,6 %
	Degenerativ	62	27,1 %
	Kalknedslag	36	15,7 %
	Endokarditt	16	7,0 %
	Feil i klaffprotese	6	2,6 %
	Medfødt	4	1,8 %
	Annet	38	16,6 %
	Samtidige prosedyrer ³	Ingen	130
Koronararteriebypassgraft		44	19,2 %
Tricuspidreparasjon		22	9,6 %
Lukking av venstre aurikkel		12	5,2 %
Mitralreparasjon		12	5,2 %
Maze operasjon		12	5,2 %
Lukking av septumdefekt		8	3,5 %
Reparasjon av ventrikulær aneurisme		3	1,3 %
Muskularisering		2	0,9 %
Tricuspidutskiftning		1	0,4 %
Eksplantasjon av annuloplastikk med ring		1	0,4 %
Eksisterende tilstander ³	Atrielle arytmier	137	59,3 %
	Pulmonal hypertensjon	108	46,8 %
	Systemisk hypertensjon	88	38,1 %
	Hyperlipidemi	88	38,1 %
	Kongestiv hjertesvikt	80	34,6 %
	Annet	77	33,3 %
	Koronararteriesykdom	67	29,0 %
	Sigarettrøyking	64	27,7 %
	Feil i venstre ventrikkel	47	20,4 %
	Cerebrovaskulær hendelse	43	18,6 %
	Diabetes mellitus	40	17,3 %
	Angina	38	16,4 %
	Hjerteinfarkt	30	13,0 %
	Hypertyreose	27	11,7 %
	Kronisk obstruktiv lungesykdom	25	10,8 %
	Endokarditt	18	7,8 %
	Gastrointestinalsår	18	7,8 %
	Kronisk nyresvikt	13	5,6 %
	Halsarteriesykdom	12	5,2 %
	Koronararteriebypassgraft	10	4,4 %
Kreft	10	4,4 %	
Tidligere mitralklaffutskiftning	9	3,9 %	
Kardiomyopati	8	3,5 %	
Pacemakerimplantat	6	2,6 %	
Klaffstørrelse	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabell 7: Antall implantert og år etter klaffstørrelse

Antall aortaimplanterte pasienter og antall pasientår etter klaffstørrelse

Alle implanterte pasienter, N = 184,
Kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår

	Antall etter klaffstørrelse					Totalt
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Antall implanterte pasienter	17	35	70	38	24	184
Antall pasientår	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Antall mitralimplanterte pasienter og antall pasientår etter klaffstørrelse

Alle implanterte pasienter, N = 229,
Kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår

	Antall etter klaffstørrelse			Totalt
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Antall implanterte pasienter	33	131	65	229
Antall pasientår	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabell 8: Effekttutfall for klaff

Effekttutfall for aorta, funksjonell klassifikasjon ifølge New York Heart (NYHA)¹

Alle implanterte pasienter, N = 184,
Kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår

NYHA-klasse	Preoperativ evaluering (Nd = 184)		Postoperative evalueringer					
			1 år (10-14 måneder) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 år (22-26 måneder) (Nf = 66, Nd = 66)		3 år (34-38 måneder) (Nf = 37, Nd = 36)	
			n ³	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
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
Ubestemmelige ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Manglende ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Merknader:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbel klaffutskiftning.
2. Nf = antall oppfulgte pasienter (reprodusert fra oversikt 1); Nd = antall pasienter som NYHA-data ble samlet inn fra (ikke inkludert manglende).
3. n = antall pasienter i hver kategori.
4. Ubestemmelige betyr at data ble samlet inn, men klassen kunne ikke bestemmes under undersøkelsen.
5. Manglende viser til forskjellen mellom antallet oppfulgte pasienter, Nf, og antall pasienter som NYHA-data ble samlet inn for, Nd.

Effekttutfall for mitral, funksjonell klassifikasjon ifølge New York Heart (NYHA)¹

Alle implanterte pasienter, N = 229,
Kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår

NYHA-klasse	Preoperativ evaluering (Nd = 229)		Postoperative evalueringer					
			1 år (10-14 måneder) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 år (22-26 måneder) (Nf = 74, Nd = 69)		3 år (34-38 måneder) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
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
Ubestemmelige ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Manglende ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Merknader:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbel klaffutskiftning.
2. Nf = antall oppfulgte pasienter (reprodusert fra oversikt 1); Nd = antall pasienter som NYHA-data ble samlet inn fra (ikke inkludert manglende).
3. n = antall pasienter i hver kategori.
4. Ubestemmelige betyr at data ble samlet inn, men klassen kunne ikke bestemmes under undersøkelsen.
5. Manglende viser til forskjellen mellom antallet oppfulgte pasienter, Nf, og antall pasienter som NYHA-data ble samlet inn for, Nd.

Tabell 9: Effekttutfall, hemodynamiske resultater

Effekttutfall, hemodynamiske resultater, aorta¹

Alle implanterte pasienter, N = 184,
Kumulativ oppfølging = 411,8 pasientår

Hemodynamisk parameter	Resultater etter klaffstørrelse									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Tidlig etter operasjon (< 30 døgn), N_f² = 184										
Gjennomsnittsgradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Gj.sn. ± 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	
•Gj.sn. ± 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	
Regurgitasjon ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9 %	14	35,0 %	31	43,1 %	19	50,0 %	9	37,5 %
•1-2+	12	54,6 %	25	62,5 %	37	51,4 %	19	50,0 %	13	54,2 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	2,8 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgjengelig	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 år etter operasjon, N_f = 138										
Gj.sn. gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Gj.sn. ± 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	
•Gj.sn. ± 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	
Regurgitasjon	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0 %	6	21,4 %	24	40,0 %	12	40,0 %	5	23,8 %
•1-2+	11	68,8 %	21	75,0 %	33	55,0 %	16	53,3 %	15	71,4 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,3 %	2	6,7 %	1	4,8 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgjengelig	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 år etter operasjon, N_f = 103 (totalt 2 års (66) og 3 års (37) oppfølging)										
Gj.sn. gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Gj.sn. ± 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	
•Gj.sn. ± 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	
Regurgitasjon	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0 %	9	24,3 %	27	39,7 %	17	47,2 %	7	28,0 %
•1-2+	12	60,0 %	25	67,6 %	37	54,4 %	16	44,4 %	17	68,0 %
•3+	2	10,0 %	0	0,0 %	3	4,4 %	2	5,6 %	1	4,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,8 %	0	0,0 %
•Ikke tilgjengelig	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Merknader:

- Hemodynamiske evalueringer ble utført ved bruk av transtorakal ekkokardiografi (TTE), og i enkelte tilfeller med transesofagal ekkokardiografi (TEE). Data inkluderer resultater fra dobbel klaffutskifting.
- N_f = antall pasienter oppfulgt (reprodusert fra diagram 1).
- Gjennomsnittsgradient representerer trykknedgangen målt på tvers av klaffen i mmHg.
- N_d = antall pasienter som hemodynamiske data ble samlet inn fra.
- EOA = effektivt åpningsområde målt i cm².
- Regurgitasjon representerer valvulær tilbakestrømning av blod grunnet normal lekkasje og perivalvulær lekkasje; 0 = ingen, 1+ = mild, 2+ = moderat, 3+ = moderat/kraftig, 4+ = kraftig.
- n = antall pasienter i hver kategori.

Effekttutfall, hemodynamiske resultater, mitral¹

Alle implanterte pasienter, N = 229,
Kumulativ oppfølging = 417,9 pasientår

Hemodynamisk parameter	Resultater etter klaffstørrelse					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Tidlig etter operasjon (< 30 døgn), N_f² = 216						
Gjennomsnittsgradient ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Gj.sn. ± 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	
•Gj.sn. ± 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	
Regurgitasjon ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	20	71,4 %	73	70,2 %	40	71,4 %
•1-2+	4	14,3 %	25	24,0 %	16	28,6 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgjengelig	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 år etter operasjon, N_f = 134						
Gj.sn. gradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Gj.sn. ± 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	
•Gj.sn. ± 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	
Regurgitasjon	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	11	73,3 %	53	80,3 %	23	79,3 %
•1-2+	3	20,0 %	11	16,7 %	6	20,7 %
•3+	1	6,7 %	1	1,5 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ikke tilgjengelig	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabell 10: Test- og kontrollgruppeegenskaper for høyrisiko-AVR-gruppe før operasjonen

Klasse/test	Test (n = 185)	Kontroll (n = 190)	P-verdi
Klaffrelaterte patologiske funn (etiologi)			
Revmatisk	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalknedslag	121 (65)	130 (68)	0,61
Medfødt	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditt	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativ/myksomatøs	31 (17)	32 (17)	0,89
Proteseklaff-dysfunksjon	8 (4)	9 (5)	0,79
Klafflesjon			0,24
Stenose	95 (51)	97 (51)	
Regurgitasjon	46 (25)	34 (18)	
Blandet	39 (21)	54 (28)	
NYHA-klasse			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Ukjent	16 (9)	14 (7)	
Kliniske risikofaktorer			
Atrieflimmer	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejeksjonsfraksjon < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Østrogenbehandling	4 (2)	2 (1)	0,66
Diameter av venstre atrium > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologiske hendelser	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontane			
ekkokardiografiske kontraster	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikulær aneurisme	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Unormale laboratorietester			
AT-III-aktivitet	28 (15)	24 (13)	0,58
Faktor VIII-aktivitet	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Faktor V Leiden-mutasjon	5 (3)	3 (2)	0,71
Protein C-aktivitet	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombinmutasjon	4 (2)	3 (2)	0,96
Protein S-aktivitet	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12-hemming	42 (23)	52 (27)	0,35
Urintromboksen	84 (45)	69 (36)	0,09

Data presentert som n (%). Insidensrater etter sykdomsetiologi og sammenligning av test- og kontrollgruppen ved bruk av en chi-kvadrat-signifikanstest (inkludert Yates' kontinuitetskorreksjon for små prøvestørrelser). AVR, aortaklaffutsifting; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombin III. Alle p-verdier er tester av andelen, bortsett fra klafflesjon og NYHA-klassefordelinger, som er chi-kvadrat-tester av fordelingene.

Tabell 11: Lineære sene bivirkningsfrekvenser for høyrisiko-AVR-gruppe etter randomisering

Hendelse	Kontroll (pasientår = 878,6) (INR 2,0–3,0)		Test (pasientår = 766,2) (INR 1,5–2,0)	
	N	Frekvens (%/pasientår)	N	Frekvens (%/pasientår)
Stor blødning	34	3,87	12	1,57
Hjerneblødning	4	0,46	1	0,13
Liten blødning	35	3,98	9	1,17
Total blødning	69	7,85	21	2,74
Iskemisk slag	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologisk hendelse TE	14	1,59	17	2,22
Perifer TE	1	0,11	4	0,52
Total TE	15	1,70	21	2,74
Klafftrombose	2	0,23	2	0,26
Stor blødning, TE og klafftrombose	51	5,80	35	4,57
Kombinert primært endepunkt	86	9,79	44	5,74
Plutselig dødsfall	3	0,34	3	0,39
Klaffrelatert dødsfall	3	0,34	2	0,26
Total mortalitet	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolisme, kombinert primært endepunkt = kombinert total blødning, neurologisk hendelse, TE, perifer TE og klafftrombose

Tabell 12: Non-inferioritetsanalyser

Komplikasjoner fra kategorier	Kontroll av hendelsestelling	Frekvens (%/pasientår)	Behandling av hendelsestelling	Frekvens (%/pasientår)	Forskjell (behandling-kontroll)	95 % konfidensintervall for forskjell [1]	Indikator for non-inferioritet (1,5 % MI) [2]
Totale pasientår	878,6		766,2				
Kombinert primært endepunkt	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 -1,32	Non-inferior
Stor blødning, TE, klafftrombose	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Non-inferior

Kombinert primært endepunkt = kombinert total blødning, neurologisk hendelse, TE, perifer TE og klafftrombose; TE = tromboembolisme; CI = konfidensintervall; MI = inferioritetsmargin [1] CI-verdier beregnes ved bruk av Poisson-fordeling, test. [2] Non-Inferioritet beregnes under nullhypotesen for behandlingsfrekvens - kontroll $\leq 1,5$ %. I samsvar med FDA-veiledningen fra mars 2010 konkluderes non-inferioritet hvis den øvre grensen av det tosidige konfidensintervallet er under 1,5 %

Tabell 13: Analyser av ytelseskriterier for behandlingsgruppe














Komplikasjoner fra kategorier	Hendelsestelling	Frekvens (%/pasientår)	Ensidig øvre grense på 95 % CI	FDA OPC-frekvens (2* OPC-frekvens)	P-verdi [1]
Totale pasientår	766,2				
Tromboembolisme	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Klafftrombose	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Stor eller liten blødning	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Stor blødning	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = konfidensintervall

[1] CI-verdier beregnes ved bruk av Poisson-fordeling og Poisson-regresjon med en total offset-logg-oppfølgningstid.

P-verdier representerer tester av nullhypotesen for behandlingsfrekvens $\geq 2X$ FDA OPC-frekvens ved bruk av 1993 verdier.

Tabell 14: Definisjoner

	AUTORISERT REPRESENTANT FRA EU		MÅ IKKE BRUKES HVIS PAKNINGEN ER SKADET
	PRODUSENT		IKKE TIL GJENBRUK
	SE BRUKSANVISNINGEN		BRUKES INNEN
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	SE BRUKSANVISNINGEN		SERIENUMMER
	KATALOGNUMMER		PRODUKSJONSDATO
	STERILISERT MED DAMP		MÅ IKKE RESTERILISERES
	MR-BETINGET		

PROTEZA ZASTAWKI SERCA ON-X®

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

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

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

Zastawka aortalna serca On-X® ze standardowym pierścieniem do wszywania 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®	435
INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA	437
1. OPIS WYROBU	437
2. PRZEZNACZENIE	437
3. PRZECIWWSKAZANIA	437
4. OSTRZEŻENIA I PRZESTROGI.....	438
4.1 OSTRZEŻENIA	438
4.2 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI.....	438
5. POTENCJALNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE.....	438
6. INDYWIDUALIZACJA LECZENIA.....	438
6.1 SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW	438
7. ROZMOWA Z PACJENTEM.....	439
8. POSTAĆ HANDLOWA	439
8.1 DOSTĘPNE MODELE I ROZMIARY	439
8.2 OPAKOWANIE.....	439
8.3 PRZECHOWYWANIE	440
8.4 AKCESORIA	440
8.5 CZYSZCZENIE I STERYLIZACJA AKCESORIÓW.....	441
9. WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STOSOWANIA PRODUKTU.....	441
9.1 SZKOLENIA LEKARZY.....	441
9.2 STERYLIZACJA I PONOWNA STERYLIZACJA	441
9.3 INSTRUKCJE DOTYCZĄCE OBCHODZENIA SIĘ Z PRODUKTEM I JEGO PRZYGOTOWYWANIA	441
9.4 IMPLANTACJA URZĄDZENIA	443
9.5 TECHNIKI SZYCIA.....	444
9.6 OCENA RUCHU PŁATKA I OBRÓT ZASTAWKI	444
9.7 USTAWIENIE ZASTAWKI.....	445
10. INFORMACJE POOPERACYJNE	445
10.1 BEZPIECZEŃSTWO W ŚRODOWISKU REZONANSU MAGNETYCZNEGO (MR)	445
10.2 ZWROT PRODUKTU	446
11. INFORMACJE DLA PACJENTÓW.....	446
11.1 REJESTRACJA PACJENTA.....	446
11.2 KARTA DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ PACJENTA.....	446
11.3 PODRĘCZNIK DLA PACJENTA.....	446
12. WYŁĄCZENIE ODPOWIEDZIALNOŚCI Z TYTUŁU GWARANCJI... 446	
ZAŁĄCZNIK A	447
1. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	447
1.1 ZAOBSERWOWANE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE.....	447
2. BADANIA KLINICZNE	447
2.1 BADANIA PRZED WPROWADZENIEM PRODUKTU DO OBROTU	447
2.2 BADANIA NIŻSZEGO POZIOMU PRZECIWKARZEPOWEGO PO WPROWADZENIU DO OBROTU	447

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1: Profile aortalne i mitralne	437
Rysunek 2: Uchwyty zastawek aortalnych i mitralnych.....	439
Rysunek 3a: Przymiar i przymiar replikujący	440
Rysunek 3b: Przymiar	440
Rysunek 4: Rękojeść instrumentu	441
Rysunek 5: Rotator	441
Rysunek 6: Tester ruchomości płotka	441
Rysunek 7a. Odkręcane wieczko zewnętrzne	442
Rysunek 7b. Wyciągnąć pociągając za taśmę... ..	442
Rysunek 7c. ...lub odwrócić w polu jałowym	442
Rysunek 8a. Odrywane wieczko zewnętrzne	442
Rysunek 8b. Wyciągnąć pociągając za taśmę... ..	442
Rysunek 8c. ...lub odwrócić w polu jałowym	442
Rysunek 9. Otwieranie pojemnika wewnętrznego.....	443
Rysunek 10. Umieszczanie w rękojeści instrumentu	443
Rysunek 11. Aortalne przymiary replikujące służą do weryfikacji zastawki aortalnej.....	443
Rysunek 12. Pozycja zastawki ponad pierścieniem	444
Rysunek 13. Przekrój pierścienia do wszywania.....	444
Rysunek 14. Wyjmowanie uchwytu zastawki	444
Rysunek 15. Umieszczanie rotatora zastawki	445
Rysunek 16. Oś zastawki mitralnej powinna być ustawiona przeciwnie do pozycji anatomicznej	445
Rysunek 17. Rozkłady INR	449

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1: Obserwacja pacjentów na przestrzeni czasu.....	451
--	-----

SPIS TABELI

Tabela 1: Parametry zastawki On-X (milimetry).....	439
Tabela 2: Wybór przymiaru.....	440
Tabela 3: Częstość występowania niepożądanych zdarzeń zaobserwowanych po wymianie zastawki aortalnej.....	451
Tabela 4: Częstość występowania niepożądanych zdarzeń zaobserwowanych po wymianie zastawki mitralnej.....	452
Tabela 5: Dane demograficzne przed operacją.....	452
Tabela 6: Dane demograficzne pacjentów w momencie operacji.....	453
Tabela 7: Liczba zaimplantowanych zastawek i lata w zależności od rozmiaru zastawki	454
Tabela 8: Skuteczność zastawki	454
Tabela 9: Skuteczność, wyniki badań hemodynamicznych	455
Tabela 10: Przedoperacyjna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pacjentów z AVR wysokiego ryzyka	456
Tabela 11: Linearyzowane wskaźniki późnych zdarzeń niepożądanych po randomizacji dla grupy AVR wysokiego ryzyka	456
Tabela 12: Analizy typu „non-inferiority”	457
Tabela 13: Analiza obiektywnych kryteriów funkcjonowania dla grupy poddanej leczeniu	457
Tabela 14: Definicje	458

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 wszycia 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 wszycia do ujścia umożliwia obracanie pierścienia do wszycia in situ w trakcie implantacji. Na pierścieniu do wszycia znajdują się znaczniki odniesienia ułatwiające orientację zastawki.

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.

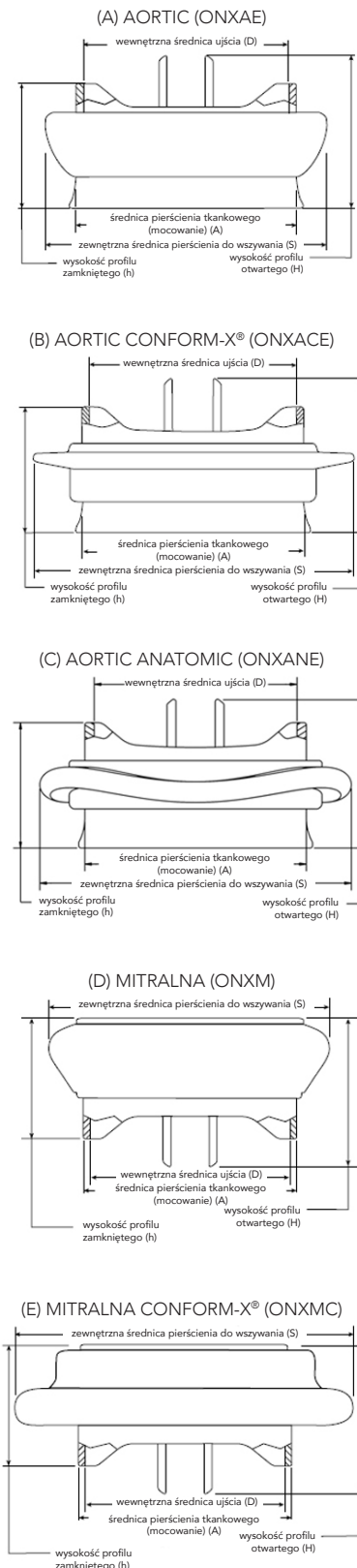
2. PRZEZNACZENIE

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 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.

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 skrzepliny.

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 wsierdzia
- 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
- skrzeplina 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-przeciwpłytkową. Wybór schematu terapii antykoagulacyjnej lub terapii antykoagulacyjno-przeciwpłytkowej zależy od konkretnych potrzeb pacjenta oraz stanu klinicznego.

Pacjenci z wszczepioną zastawką On-X w pozycji aortalnej powinni zostać poddani długoterminowej terapii przeciwwzakrzepowej 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

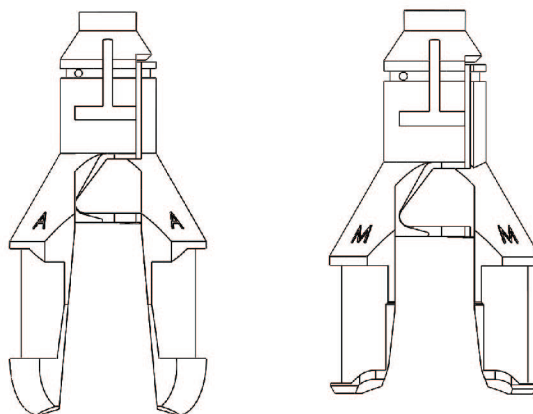
Proteza zastawki serca On-X dostępna jest w 3 konfiguracjach pierścienia do wszycia aortalnego i 2 mitralnego. Wszystkie konfiguracje aortalne dostępne są w rozmiarach 19, 21, 23, 25 oraz 27/29 mm. Standardowy pierścień do wszycia mitralnego dostępny jest w rozmiarach 23, 25, 27/29 i 31/33 mm, zaś pierścień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

Specyfikacje dotyczące wymiarów i modeli dostępnych rozmiarów protez zastawek serca On-X wymienione są w Tabeli 1 oraz na Rysunku 1. Symbol SZ mm podany na etykietach opakowania i pojemnika oraz karcie

Rysunek 2: Uchwyty zastawek aortalnych i mitralnych

Przedłużony uchwyt zastawki aortalnej | Uchwyt zastawki mitralnej



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 użytkownika

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	Rozmiar/Rodzaj	Średnica pierścienia tkankowego (mocowanie) (A)	Wewnętrzna średnica ujścia (D)	zewnętrzna średnica pierścienia do wszycia (S)	Wysokość profilu (zamknięty) (h)	Wysokość profilu (otwarty) (H)	Wewnętrzna powierzchnia ujścia (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aortalna	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aortalna	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aortalna	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aortalna	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortalna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Conform-X Aortalna	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Conform-X Aortalna	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Conform-X Aortalna	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Conform-X Aortalna	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Conform-X Aortalna	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Anatomiczna Aortalna	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Anatomiczna Aortalna	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Anatomiczna Aortalna	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Anatomiczna Aortalna	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-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

Data ważności sterylności protez zastawek sercowych On-X podana jest na etykiecie opakowania zewnętrznej. 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-XTLI. Wszystkie instrumenty, sprzedawane osobno, dostarczane są w zestawach zawierających przymiar, rotator, rękojeść instrumentu oraz tester ruchomości płątka. Instrumenty te są wielokrotnego użytku.

PRZESTROGA: Przymiar oraz rękojeść instrumentu składają się z części metalicznych, które są giętkie. 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-XTLI.

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

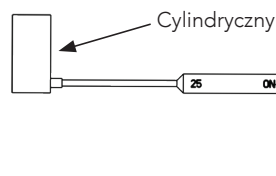
Przymiar

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

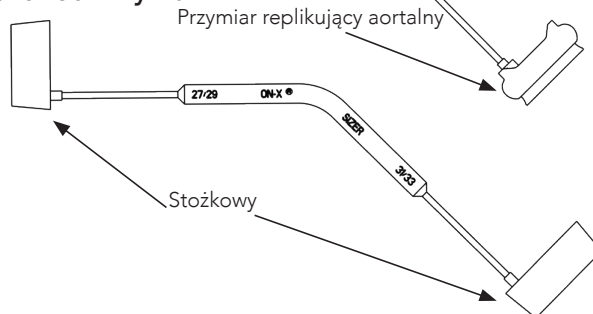


Tabela 2: Wybór przymiaru

Rozmiar	Typ zastawki	Wybór przymiaru		Użyć przymiar o kształcie zastawki	Pozycja pierścienia do wszycia
		Typ przymiaru			
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, zгинаlnego trzonu oraz końcówki.

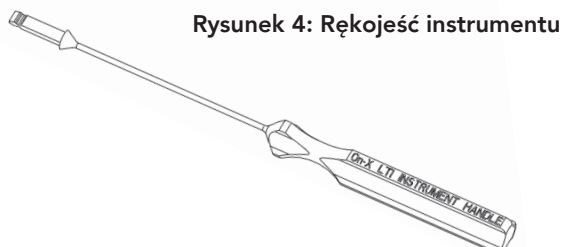
Rotator

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 płatką 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 rękojeści rotatora. Rotator zablokuje się w położeniu końcowym po zastosowaniu niewielkiej siły.

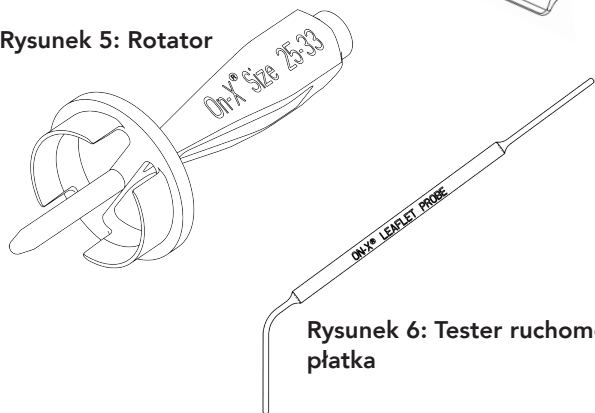
Tester ruchomości płatką

Tester ruchomości płatką (Rysunek 6) to elastyczny pręt o stożkowych zakończeniach. Tester ruchomości płatką 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 płatką

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 wyjąłwiać 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 rękawiczkach 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 płatką lub stanowić ognisko tworzenia skrzepliny.

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

Pielęgniarka 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.

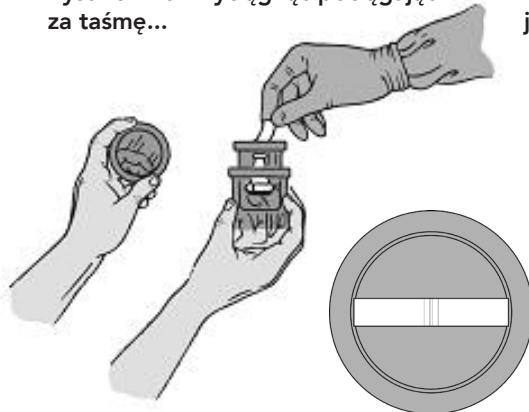
OSTRZEŻENIE: NIE używać protezy zastawki serca On-X, jeśli plomba gwarantująca nienaruszalność opakowania jest przerwana. W przypadku stwierdzenia uszkodzenia plomby należy użyć innej zastawki i zaplanować zwrot, kontaktując się z działem obsługi klienta firmy On-XLTI.

Opakowania z odkręcanym wieczkiem

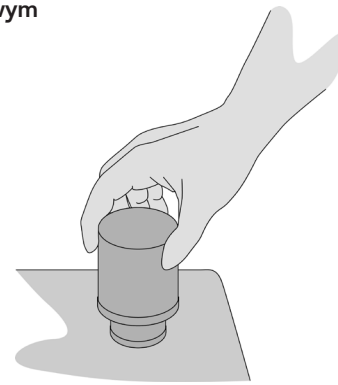
Rysunek 7a. Odkręcanie wieczka zewnętrznego



Rysunek 7b. Wyciągnąć pociągając za taśmę...



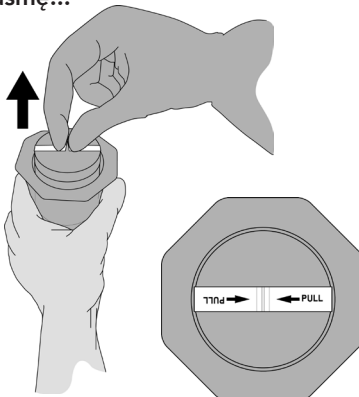
Rysunek 7c. ...lub odwrócić w polu jałowym

**Opakowania z odrywającym wieczkiem**

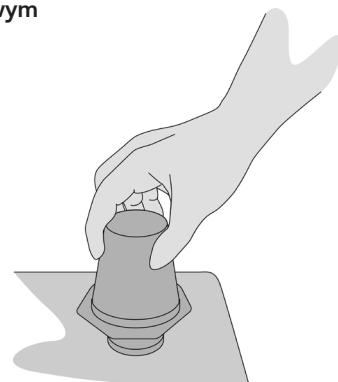
Rysunek 8a. Odrywanie wieczka zewnętrznego



Rysunek 8b. Wyciągnąć pociągając za taśmę...



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



- Otworzyć pojemnik wewnętrzny, delikatnie odkręcając wieczko, aż do przerwania plomb (Rysunek 9) i podnieść wieczko.
- 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.

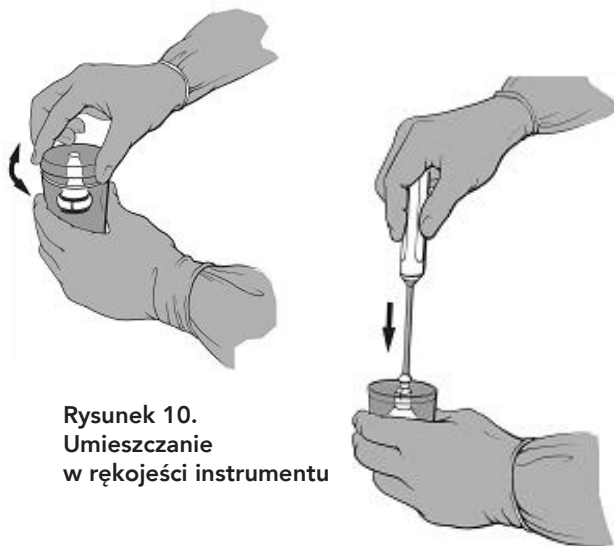
Ręką w rękawicy ostrożnie chwycić z pierścienia do obszycia i delikatnie obrócić rękojeść instrumentu w dowolnym kierunku. Zastawka powinna swobodnie obracać się w pierścieniu do obszycia. Test obrotu należy zakończyć zestawiając znacznik orientacyjny z osią.

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.

- 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



- 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.
- 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.

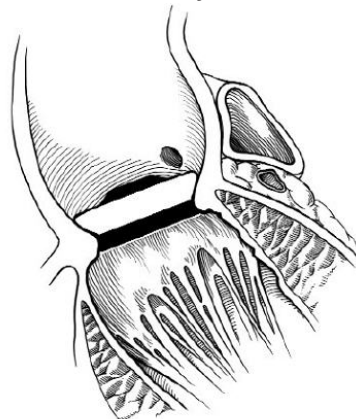
Odpowiedni rozmiar zastawki określa się poprzez uzyskanie odpowiedniego, nie zbyt ciasnego dopasowania przymiaru do rozmiaru pierścienia tkankowego. Po uzyskaniu dopasowania, odpowiadający rozmiar zastawki widoczny jest na identyfikatorze przymiaru. Zastawkę mitralną serca On-X Conform-X można używać, 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 umieszczenia w pozycji ponad pierścieniem tkankowym (Rysunek 12).

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

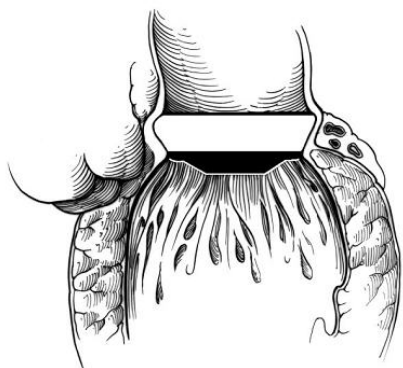
9.5 Techniki szycia

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

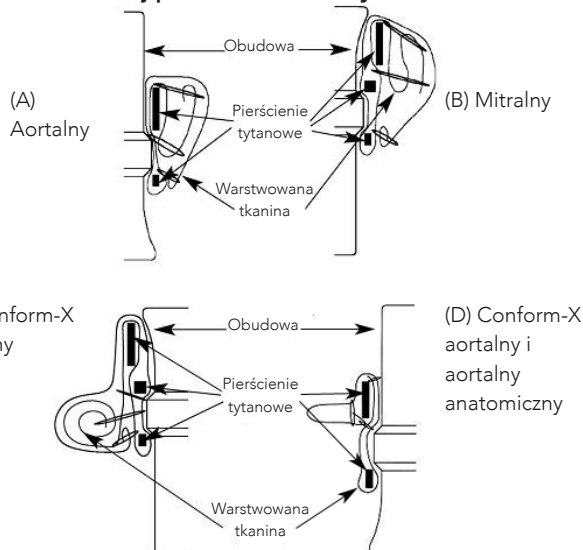
Zastawki mitralne z reguły implantuje się przy zastosowaniu szwu materacowego wywijającego z lub bez podkładek, chociaż użycie niewywijających i ciągłych technik szycia także daje żądane efekty.

PRZESTROGA: W trakcie umieszczenia 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



Rysunek 13. Przekrój pierścienia do wszycia



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 pierścienia tytanowych, które położone są wewnątrz pierścienia do obszycia (Rysunek 13). Znaczniki orientacyjne na pierścieniu do obszycia mogą posłużyć jako pomoc przy zakładaniu szwów.

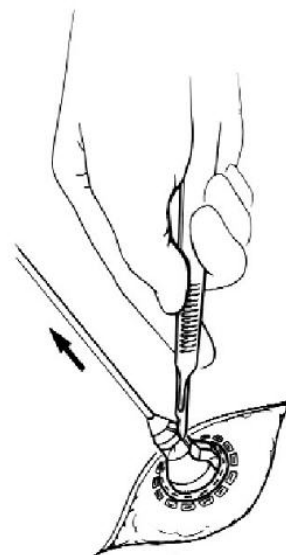
PRZESTROGA: W przypadku anatomicznego pierścienia do obszycia szwy przy zakładane przy trzech komisurach muszą pokrywać się z trzema punktami orientacyjnymi na pierścieniu do wszycia.

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.

OSTRZEŻENIE: Po wycofaniu uchwytu NIE umieszczać go ponownie w zastawce. Zastawki aortalne i mitralne wymagają uchwytów jednokierunkowych przeznaczonych do konkretnego typu zastawki. (Rysunek 2.)

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

Rysunek 14. Wyjmowanie uchwytu zastawki



9.6 Ocena ruchu płątka i obrót zastawki

Testowanie ruchu płątka

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

OSTRZEŻENIE: Do kontroli ruchomości listka używać wyłącznie testera ruchomości płątka On-X firmy On-XLTI 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 płątka.

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.

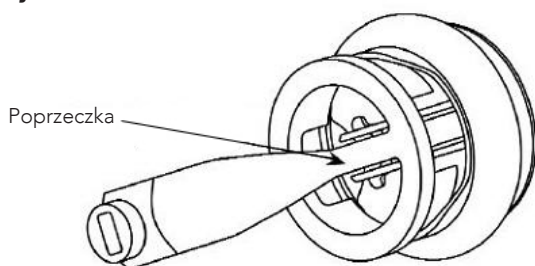
OSTRZEŻENIE: Do obracania zastawki in-situ należy używać wyłącznie rotatora On-X firmy On-XLTI. Używać wyłącznie rotatory o odpowiednim rozmiarze. Użycie nieodpowiedniego rozmiaru rotatora może uszkodzić zastawkę.

Gdy tester ruchomości płątka rotatora znajdzie się pomiędzy płatkami, a poprzeczka wyrównana jest w stosunku do osi płątka 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 płątka, należy wyjąć zastawkę.

Rysunek 15. Umieszczanie rotatora zastawki

**9.7 Ustawienie zastawki****Aortalne:**

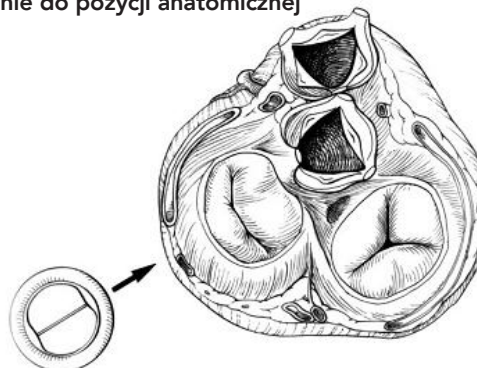
Badania kliniczne nie informują o preferowanej orientacji protezy aortalnej zastawki serca On-X w konfiguracji ze standardowym, Conform-X i anatomicznym pierścieniem do wszycia.

PRZESTROGA: Po wszczępieniu 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)**

* Uwaga: wnioski z badań MRI mają zastosowanie do konfiguracji wszystkich rozmiarów protez zastawek serca On-X i mankietów do obszycia.

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 wszczępieniu 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 Gausów/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.

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 wszczęciu 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 wszczęciu, 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 domniemych, obejmujących między innymi gwarancje dotyczące zbywalności lub przydatności produktu do określonego celu. Firma On-XLTI nie jest odpowiedzialna za żadne bezpośrednio, 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 przeciwzakrzepowego po wprowadzeniu do obrotu

Prospektywne, zrandomizowane badanie kliniczne nad przeciwzakrzepiwością On-X (PROACT) miało na celu ocenę bezpieczeństwa i efektywności leczenia pacjentów z wszczepioną protezą zastawki serca On-X przy zastosowaniu mniej agresywnego leczenia przeciwzakrzepowego 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 przeciwzakrzepowego 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-zatorowego, 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). Liczebności 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 wyłączenie 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. Jednoczesowe operacje kardiologicznych, 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. Uprzednie 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 w dziennej 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 w dziennej 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 w dziennej 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 niedokrwieny (TIA), udar niedokrwieny, obwodowe zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepicę zastawki, złożone wystąpienie tych zdarzeń, powtórna operacja, eksplantacja, 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 niestrukturalną 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.

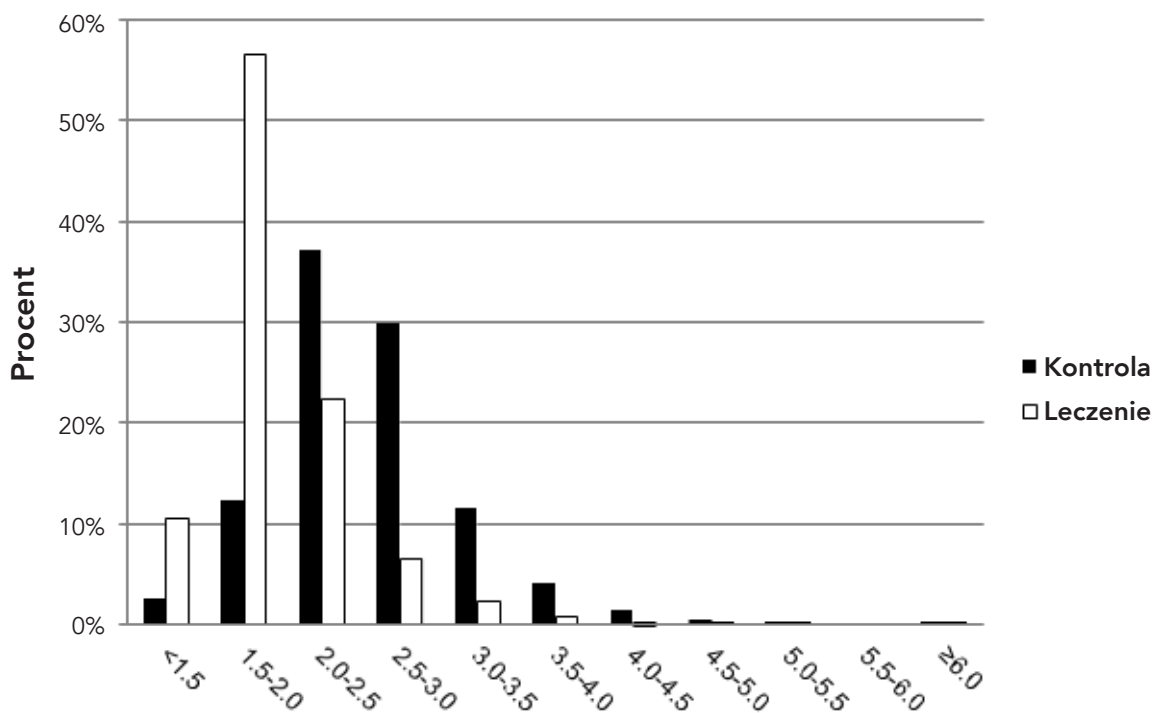
Analiza statystyczna

Statystyki deskryptywne, w tym odchylenie średnie i standardowe, przedstawiono dla pomiarów numerycznych. Za pierwsze 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 zgodnie 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 ($p = 898$).

Rysunek 17. Rozkłady INR



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.

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, wyniosły $< 1\%$ /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 była 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 wsierdzia 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 niedokrwiennego 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 wsierdzia związanego z protezą zastawkową, ponownego zszycia oraz ciąży zakończoną 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 wsierdzia związanego z zastawką, przeciekiem okołozastawkowym, zakrzepicą, trombektomią 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 niedokrwienny (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 niedokrwiennych 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 zaburzenia 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 trombektomię, 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 niedokrwiennych 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 niedokrwiennego 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.

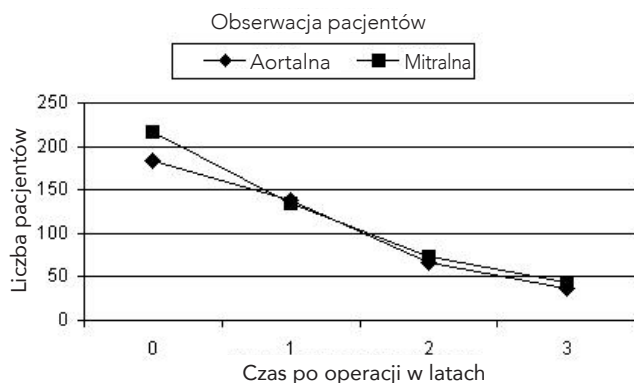
Wykres 1: Obserwacja pacjentów na przestrzeni czasu

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			
	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]
Eksplantacja	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

Całkowiata 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 wsierdzia	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:

- Danie nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
- Częstości zdarzeń późnych zostały obliczone jako wskaźniki linearyzowane w oparciu o 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 AVR i 65% pacjentów 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 5: Dane demograficzne przed operacją**Dane demograficzne dotyczące pacjentów przed wymianą zastawki aortalnej**

Całkowiata 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

Całkowiata 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 wsierdzia	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 wsierdzia	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 wsierdzia	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 wsierdzia	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%	
Choroba nowotworowa	10	4,4%		
Uprzednio wszczepiona sztuczna zastawka mitralna	9	3,9%		
Kardiomiopatia	8	3,5%		
Rozrusznik	6	2,6%		
Rozmiar zastawki	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

	Liczna 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

	Liczna 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	% (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:

- Danie nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
- Nf = liczba pacjentów obserwowanych (uzyskana z Wykresu 1); Nd = liczba pacjentów, których dane NYHA zostały zgromadzone (z wyłączeniem brakujących).
- n = liczba pacjentów w każdej kategorii.
- Nieokreślone – oznacza, że dane zostały zgromadzone, jednak Klasa nie została określona w trakcie badania
- 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	% (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:

- Danie nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
- Nf = liczba pacjentów obserwowanych (uzyskana z Wykresu 1); Nd = liczba pacjentów, których dane NYHA zostały zgromadzone (z wyłączeniem brakujących).
- n = liczba pacjentów w każdej kategorii.
- Nieokreślone – oznacza, że dane zostały zgromadzone, jednak Klasa nie została określona w trakcie badania
- 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_i² = 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 Wykresu 1).
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_i² = 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 wsierdzia	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 ciągłość 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 niepożądanых 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 niedokrwinienny mózgu	7	0,80	6	0,78
Przemijający napad niedokrwinienny (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.

Tabela 14: Definicje

	AUTORYZOWANY PRZEDSTAWICIEL WE WSPÓLNOCIE EUROPEJSKIEJ		NIE UŻYWAĆ, JEŚLI OPAKOWANIE JEST USZKODZONE
	PRODUCENT		NIE UŻYWAĆ PONOWNIE
	NALEŻY ZAPOZNAĆ SIĘ Z INSTRUKCJĄ UŻYTKOWANIA		UŻYĆ PRZED
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	NALEŻY ZAPOZNAĆ SIĘ Z INSTRUKCJĄ UŻYTKOWANIA		NUMER SERYJNY
	NUMER KATALOGOWY		DATA PRODUKCJI
	WYSTERYLIZOWANO PARĄ WODNĄ		NIE STERYLIZOWAĆ PONOWNIE
	URZĄDZENIE WARUNKOWO BEZPIECZNE W ŚRODOWISKU MR		

PRÓTESE VALVULAR CARDÍACA ON-X®

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Válvula Cardíaca Mitral On-X® com Anel de Sutura Estandarizado

Válvula Cardíaca Mitral On-X® com Anel de Sutura Conform-X®

Válvula da aorta cardíaca On-X® com anel de costura padrão e suporte estendido

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Conform-X® e Suporte com Extensão

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Anatómico e Suporte com Extensão

Pode encontrar a actual revisão de todas as instruções de utilização da On-X LTI em:

<http://www.onxlti.com/ifu>

ÍNDICE

PRÓTESE VALVULAR CARDÍACA ON-X®	459
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO.....	461
1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO	461
2. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO	461
3. CONTRA-INDICAÇÕES	461
4. AVISOS E PRECAUÇÕES.....	462
4.1 AVISOS.....	462
4.2 PRECAUÇÕES.....	462
5. POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS	462
6. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO.....	462
6.1 POPULAÇÃO ESPECÍFICA DE DOENTES.....	462
7. ACONSELHAMENTO DO DOENTE	463
8. MODO DE FORNECIMENTO	463
8.1 MODELOS E TAMANHOS DISPONÍVEIS	463
8.2 EMBALAGEM.....	463
8.3 ARMAZENAMENTO	464
8.4 ACESSÓRIOS.....	464
8.5 LIMPEZA E ESTERILIZAÇÃO DOS ACESSÓRIOS.....	465
9. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO.....	465
9.1 FORMAÇÃO DO MÉDICO	465
9.2 ESTERILIZAÇÃO E REESTERILIZAÇÃO	465
9.3 INSTRUÇÕES DE MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO	465
9.4 IMPLANTAÇÃO DO DISPOSITIVO	467
9.5 TÉCNICAS DE SUTURA	468
9.6 AVALIAÇÃO DO MOVIMENTO DOS FOLHETOS E ROTAÇÃO DA VÁLVULA.....	468
9.7 ORIENTAÇÃO DA VÁLVULA.....	469
10. INFORMAÇÕES DO PÓS-OPERATÓRIO	469
10.1 COMPATIBILIDADE COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)..	469
10.2 DEVOLUÇÃO DE PRODUTOS.....	470
11. INFORMAÇÕES DO DOENTE.....	470
11.1 REGISTO DO DOENTE.....	470
11.2 CARTÃO DE REGISTO DO DOENTE	470
11.3 FOLHETO DE INFORMAÇÕES DO DOENTE	470
12. EXONERAÇÃO DE GARANTIAS	470
ANEXO A	471
1. EVENTOS ADVERSOS.....	471
1.1 EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS	471
2. ESTUDOS CLÍNICOS	471
2.1 ESTUDOS PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO	471
2.2 ESTUDO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE ANTICOAGULAÇÃO MAIS BAIXA VISADA	471

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Perfis Aórtico e Mitral.....	461
Figura 2: suportes de válvula aorta e mitral	463
Figura 3a: Instrumento de medição e instrumento de medição de réplica.....	464
Figura 3b: Instrumento de medição	464
Figura 5: Rotador.....	465
Figura 4: Cabo para instrumentos	465
Figura 6: Sonda para folhetos	465
Figura 7a. Tampa exterior de desenroscar	466
Figura 8a. Tampa exterior de descolar	466
Figura 7b. Retirar pela aba de puxar... ..	466
Figura 8b. Retirar pela aba de puxar... ..	466
Figura 7c. ...ou inverter no campo esterilizado	466
Figura 8c. ...ou inverter no campo esterilizado	466
Figura 9. Abertura do recipiente exterior.....	467
Figura 10. Inserção do cabo para instrumentos.....	467
Figura 11. Instrumentos de medição de réplica aórtica verificam a válvula aórtica.....	467
Figura 12. Posicionamento da válvula supra-anular	468
Figura 13. Secções cruzadas do anel de sutura	468
Figura 14. Remoção do suporte da válvula.....	468
Figura 15. Inserção do rotador da válvula	469
Figura 16. Eixo central da válvula mitral posicionado anti-anatomicamente	469
Figura 17. Distribuições do INR	469

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Seguimento dos doentes ao longo do tempo	471
---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Especificações da válvula On-X (milímetros).....	463
Tabela 2: Seleções de tamanho	464
Tabela 3: Taxas de eventos adversos observados na substituição aórtica	475
Tabela 4: Taxas de eventos adversos observados na substituição mitral..	476
Tabela 5: Dados demográficos pré-operatórios dos doentes.....	476
Tabela 6: Dados demográficos operatórios	477
Tabela 7: Número submetido a implante e anos por tamanho da válvula	478
Tabela 8: Resultados de eficácia da válvula	478
Tabela 9: Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos.....	479
Tabela 10: Características pré-operatórias dos grupos de teste e controlo para o grupo de SVA de alto risco	480
Tabela 11: Taxas de eventos adversos linearizados tardios, pós-aleatorização, para o grupo de SVA de alto risco	480
Tabela 12: Análises de não inferioridade	481
Tabela 13: Análises dos critérios de desempenho objectivos para o grupo de tratamento.....	481
Tabela 14: Definições	482

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

ATENÇÃO: A lei federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo a médicos ou por indicação de um médico.

1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

A Prótese Valvular Cardíaca On-X® (Figura 1) é uma válvula cardíaca mecânica de duplo folheto, que consiste numa estrutura com um orifício e dois folhetos. A área de afluxo do orifício possui uma entrada alargada concebida para reduzir a turbulência do fluxo e o rebordo de efluxo é constituído por protecções dos folhetos que visam protegê-los quando se encontram na posição fechada. Os folhetos rodam em redor de abas localizadas dentro da circunferência interna do anel do orifício. Na posição fechada, cada folheto forma um ângulo nominal de 40° relativamente ao plano do orifício. Na posição aberta, o plano de cada folheto forma um ângulo nominal de 90° relativamente ao plano do orifício. Os folhetos possuem um arco de deslocamento de 50° até à posição fechada.

O orifício é composto por substrato de grafite revestido com Carbono On-X®, uma forma pura e não ligada de carbono pirolítico. Os folhetos são compostos por carbono On-X® depositado em substrato de grafite, que é impregnado com tungsténio a 10% em peso para conferir radiopacidade.

O anel de sutura é elaborado a partir de tecido de politetrafluoretileno (PTFE) fixado no orifício utilizando anéis de retenção em titânio e material de sutura 5-0. Esta forma de fixação do anel de sutura ao orifício permite a rotação do anel de sutura in situ durante a implantação. São facultadas marcas de referência de orientação no anel de sutura para orientação da válvula.

A Prótese Valvular Cardíaca On-X® está disponível em 3 configurações aórticas e 2 configurações mitrais do anel de sutura. Todas as configurações aórticas estão disponíveis no tamanho de 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. O anel de sutura mitral estandardizado está disponível no tamanho de 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, enquanto que o anel de sutura mitral Conform-X® apenas está disponível no tamanho de 25/33 mm.

As válvulas aórticas, tamanho de 19 mm a 25 mm, estão indicadas para a posição intra/supra-anular do anel de sutura, enquanto que a válvula de 27/29 mm está indicada para a posição intra-anular do anel de sutura. Todos os tamanhos de válvulas mitrais estão indicados para a posição supra-anular do anel de sutura.

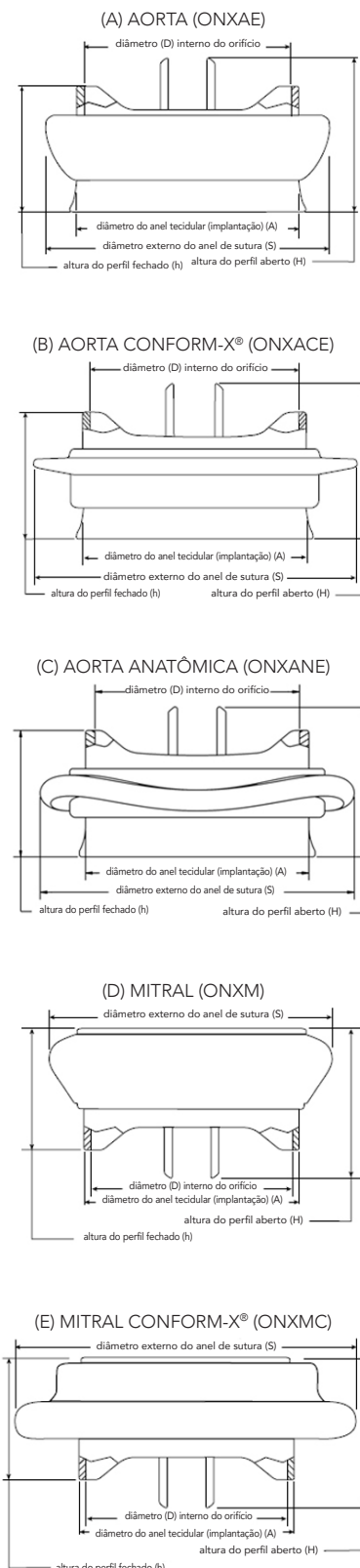
2. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é indicada para substituição de válvulas cardíacas - nativas ou protésicas - doentes, danificadas ou com problemas de funcionamento, nas posições aórtica e mitral.

3. CONTRA-INDICAÇÕES

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é contra-indicada em doentes com intolerância à terapêutica com anticoagulantes.

Figura 1: Perfis Aórtico e Mitral
(Consultar as dimensões correspondentes na Tabela 1)



4. AVISOS E PRECAUÇÕES

4.1 Avisos

APENAS PARA UTILIZAÇÃO ÚNICA.

NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se:

- a prótese sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida;
- o prazo de validade chegou ao fim;
- o selo de protecção não está intacto;
- a etiqueta do número de série não corresponde ao número de série do rótulo do recipiente.

NÃO passe um cateter, instrumento cirúrgico ou eléctrodo de estimulação transvenosa através da prótese, dado que esta acção pode causar insuficiência valvular, danos nos folhetos, deslocação dos folhetos, e/ou aprisionamento do cateter/instrumento/eléctrodo.

NÃO reesterilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X.

4.2 Precauções

Manuseie a prótese apenas com instrumentos para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Apenas deverão ser utilizados instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI durante a selecção do tamanho da válvula; a utilização de outros instrumentos de medição pode resultar na selecção de uma válvula inadequada.

Evite tocar nas superfícies de carbono da válvula com os dedos enluvados ou com quaisquer instrumentos metálicos ou abrasivos, dado que podem causar danos na superfície da válvula não visíveis a olho nu, podendo conduzir a disfunção estrutural acelerada da válvula, desalojamento dos folhetos ou servir como foco para a formação de trombos.

Evite exercer força excessiva no orifício da válvula ou nos folhetos pois pode danificar a prótese.

5. POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos potencialmente associados à utilização de próteses valvulares cardíacas (por ordem alfabética) incluem, entre outros, os seguintes:

- acidente vascular cerebral
- anemia hemolítica
- angina
- aprisionamento (compressão) dos folhetos da prótese
- arritmia cardíaca
- disfunção estrutural da prótese
- disfunção não estrutural da prótese
- endocardite
- enfarte do miocárdio
- fuga perivalvular da prótese
- hemolise
- hemorragia
- insuficiência cardíaca
- regurgitação da prótese
- tecido fibroso (pannus) em redor da prótese
- tromboembolismo
- trombose causada pela prótese

É possível que estas complicações possam conduzir a:

- nova cirurgia
- explantação
- incapacidade permanente
- morte

Na sequência do seu funcionamento normal, as próteses valvulares cardíacas mecânicas produzem sons audíveis. Em alguns doentes, estes sons podem ser desagradáveis.

Declaração sobre risco de reutilização

De acordo com a Directiva de Dispositivos Médicos da UE, 93/42/CEE, Anexo I, Secção 13.6h, o fabricante do dispositivo tem de fornecer informação sobre os riscos associados à reutilização de um dispositivo destinado a utilização única. Por conseguinte, é fornecida a seguinte declaração:

A prótese valvular cardíaca On-X implantada foi concebida para uma única utilização. Não reutilizar o dispositivo. Para além dos riscos enunciados na Secção 5, a reutilização do dispositivo poderá implicar complicações procedimentais, incluindo danificação do dispositivo, comprometimento da biocompatibilidade do dispositivo e contaminação do dispositivo. A reutilização poderá ter como consequência infecções, lesões graves ou a morte do doente.

6. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Anticoagulação – Deve ser administrada terapêutica anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetária adequada. A selecção de um regime anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetário baseia-se nas necessidades particulares do doente e na situação clínica.

Os doentes com uma válvula On-X na posição da válvula aórtica devem ser mantidos num regime terapêutico anticoagulante a longo prazo com varfarina, que deverá alcançar um Rácio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 – 3,0 nos primeiros 3 meses após a cirurgia de substituição da válvula, após os quais o INR deverá ser reduzida para 1,5 – 2,0. Os doentes com uma válvula On-X na posição da válvula mitral ou em várias posições de válvula devem ser continuamente mantidos com um INR de 2,5 – 3,5 após a cirurgia de substituição da(s) válvula(s). É igualmente recomendada a adição de uma aspirina diária na dose de 75 a 100 mg para doentes com uma válvula On-X em qualquer posição de válvula, salvo se houver contra-indicação para o uso de aspirina.

Estudos mostram que o controlo estável do INR proporciona melhores resultados clínicos e que os doentes devem ser regularmente monitorizados. Recomenda-se o uso de monitorização no domicílio para obter um controlo estável do INR.

6.1 População específica de doentes

A segurança e a eficácia da Prótese Valvular Cardíaca On-X não foram estabelecidas para as seguintes populações específicas por esta não ter sido estudada nestas populações:

- doentes grávidas;
- mães a amamentar;
- doentes com endocardite crónica;
- doentes que necessitam de substituição da válvula pulmonar ou tricúspide.

7. ACONSELHAMENTO DO DOENTE

- Tem de ser fornecido tratamento antibiótico profilático a todos os doentes com próteses valvulares que se submetam a procedimentos dentários ou outros procedimentos potencialmente bacteriémicos.
- Os doentes necessitam de terapêutica anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetária.
- Os doentes devem ser incentivados a preencher o cartão de identificação do doente fornecido com a válvula e a trazê-lo sempre consigo.

8. MODO DE FORNECIMENTO

8.1 Modelos e tamanhos disponíveis

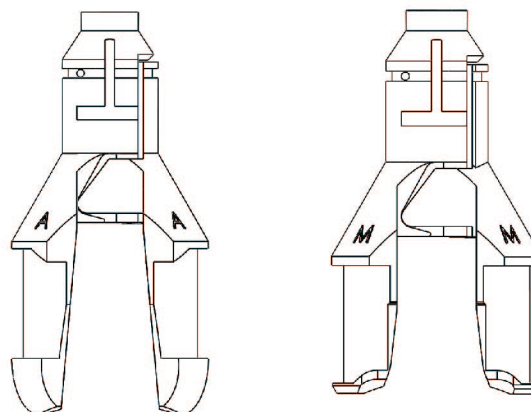
A Prótese Valvular Cardíaca On-X está disponível em 3 configurações aórticas e 2 configurações mitrais do anel de sutura. Todas as configurações aórticas estão disponíveis no tamanho de 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. O anel de sutura mitral estandardizado está disponível no tamanho de 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, enquanto que o anel de sutura mitral Conform-X apenas está disponível no tamanho de 25/33 mm.

As válvulas aórticas, tamanho de 19 mm a 25 mm, estão indicadas para a posição intra/supra-anular do anel de sutura, enquanto que a válvula de 27/29 mm está indicada para a posição intra-anular do anel de sutura. Todos os tamanhos de válvulas mitrais estão indicados para a posição supra-anular do anel de sutura.

As especificações relativas às dimensões e modelos de todos os tamanhos disponíveis da Prótese Valvular Cardíaca On-X são mostradas na Tabela 1 e na Figura 1. O símbolo SZ mm na embalagem, nos rótulos do recipiente e no cartão de registo do implante refere-se ao diâmetro, em milímetros, do anel tecidual da válvula.

Figura 2: suportes de válvula aorta e mitral

Suporte de aorta estendido Suporte mitral



8.2 Embalagem

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é fornecida em condições estéreis, colocada sobre um suporte, num recipiente de plástico com duplo selo de protecção. A embalagem inclui os seguintes artigos:

- Embalagem exterior
- Cartão de registo do doente
- Recipiente de plástico da válvula
- Cartão de registo do implante
- Suporte de plástico da válvula
- Etiqueta de número de série da válvula
- Instruções de utilização

Os instrumentos para implantação da Prótese Valvular Cardíaca On-X são fornecidos em separado, **NÃO ESTERILIZADOS**, e devem ser limpos e esterilizados antes da utilização, como descrito na secção 8.5.

Tabela 1: Especificações da válvula On-X (milímetros)

Indicador de modelo	Tamanho/tipo	Diâmetro do anel do tecido (montagem) (A)	Diâmetro interno do orifício (D)	Diâmetro do anel de costura externo (S)	Altura do perfil (fechado) (h)	Altura do perfil (aberto) (H)	Área do orifício interno (mm²)
ONXAE-19*	19 aorta	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aorta	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aorta	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aorta	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 aorta	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aorta Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aorta Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aorta Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aorta Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 aorta Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aorta anatômico	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aorta anatômico	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aorta anatômico	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aorta anatômico	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 aorta anatômico	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Não está disponível em todos os mercados

** Não está disponível nos EUA

Consultar a Figura 1 para a localização das dimensões medidas. Os valores apresentados são nominais dentro da banda de tolerância.

8.3 Armazenamento

A data de vencimento da esterilidade da Válvula Cardíaca Protética On-X está registrado na etiqueta da embalagem externa. O controle de inventário adequado deve ser mantido para que as próteses com datas de vencimento anteriores sejam preferencialmente implantadas e a expiração seja evitada. Para proteger a válvula, deverá ser armazenada na caixa externa até ser usada. O ambiente de armazenamento deve ser limpo, frio e seco.

8.4 Acessórios

A Prótese Valvular Cardíaca On-X foi concebida para ser utilizada apenas com instrumentos On-X da On-XLTI. Os instrumentos, fornecidos em separado, constituem um conjunto que inclui instrumentos de medição, rotadores, um cabo para instrumentos e uma sonda para folhetos. Os instrumentos são reutilizáveis.

ATENÇÃO: Os instrumentos de medição e os cabos para instrumentos têm partes metálicas que podem dobrar-se. A dobragem repetitiva destas partes metálicas pode conduzir a fadiga e fractura. Para evitar a fractura do instrumento durante a utilização, a haste deve ser inspeccionada para detecção de rachas na superfície antes e depois de cada dobragem. Se estiverem presentes rachas na superfície devido a fadiga do metal, o instrumento de medição e/ou cabo para instrumentos deve ser descartado e substituído. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para encomendar peças de substituição.

ATENÇÃO: As sondas para folhetos e os rotadores são flexíveis, mas não se destinam a ser dobrados até atingir um estado de deformação permanente.

Instrumento de medição

O instrumento de medição é utilizado para medir o diâmetro resultante do anel tecidual após o anel ser preparado para implantação. O instrumento de medição possui uma haste dobrável em cada extremidade. Os instrumentos de medição

são cilíndricos para as válvulas com um tamanho entre 19 mm e 25 mm, e cónicos para as válvulas com um tamanho entre 27/29 mm e 31/33 mm (Figura 3a e 3b). Para facilitar a selecção do instrumento de medição, consulte a Tabela 2.

Instrumentos de medição de réplica

São fornecidos instrumentos de medição de réplica aórtica para todos os tamanhos de válvula aórtica (Figura 3a). Estes moldam o perfil estandardizado da válvula aórtica On-X. São utilizados na sequência da medição das configurações de anel de sutura estandardizado, Conform-X e anatómico, para assegurar o ajuste da válvula aórtica sem obstrução das artérias coronárias. O molde dos instrumentos de medição de réplica aórtica, tamanho 19 a 25, destina-se à moldagem do posicionamento intra/supra-anular. O instrumento de medição de réplica aórtica com o tamanho 27/29 destina-se à moldagem do posicionamento intra-anular.

Figura 3a: Instrumento de medição e instrumento de medição de réplica

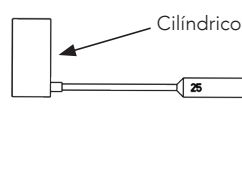


Figura 3b: Instrumento de medição

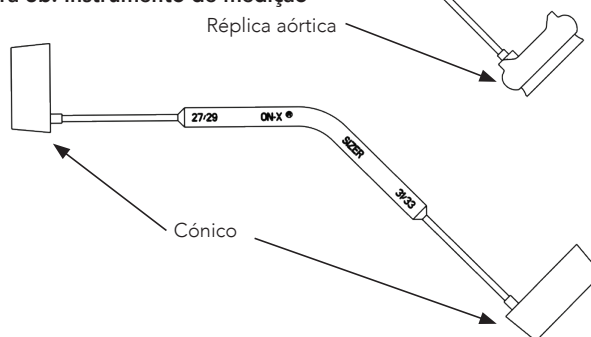


Tabela 2: Seleções de tamanho

Tamanho	Tipo de válvula	Opção de instrumento de medição		Posição do anel de sutura
		Tipo de instrumento de medição	Uso de instrumento de medição de réplica	
19	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29	Aórtico	Cónico	SIM	Intra-anular
19*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29*	Aórtico Conform-X	Cónico	SIM	Intra-anular
19*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29*	Aórtico Anatómico	Cónico	SIM	Intra-anular
23*	Mitral	Cilíndrico	NÃO	Supra-anular
25	Mitral	Cilíndrico	NÃO	Supra-anular
27/29	Mitral	Cónico	NÃO	Supra-anular
31/33	Mitral	Cónico	NÃO	Supra-anular
25/33	Mitral Conform-X	Cilíndrico ou cónico	NÃO	Supra-anular

* Não está disponível em todos os mercados

Cabo para instrumentos

O cabo para instrumentos (Figura 4) ajuda a segurar a válvula ou o rotador durante a cirurgia. O cabo para instrumentos é constituído por uma pega, uma haste dobrável e uma ponta.

Rotador

O rotador da válvula (Figura 5) é utilizado na reorientação de uma válvula in situ e pode ser utilizado para verificar a mobilidade dos folhetos. O rotador é constituído por uma cabeça de plástico com uma sonda para folhetos localizada centralmente e um cabo acoplado.

O rotador pode ser utilizado ligado ou não ao cabo para instrumentos. Para ligar o rotador ao cabo para instrumentos, insira a ponta do cabo para instrumentos directamente na ranhura localizada na ponta do cabo do rotador. O rotador encaixa no lugar aplicando uma ligeira força de inserção.

Sonda para folhetos

A sonda para folhetos (Figura 6) é uma haste flexível com pontas cónicas. A sonda para folhetos pode ser utilizada para mover suavemente os folhetos, para verificar se estes abrem e fecham à vontade.

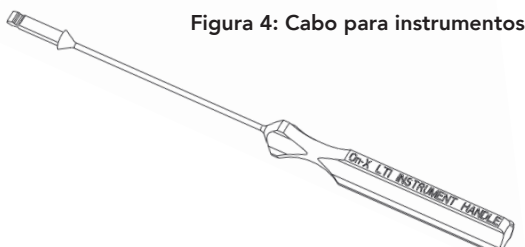


Figura 4: Cabo para instrumentos

Figura 5: Rotador

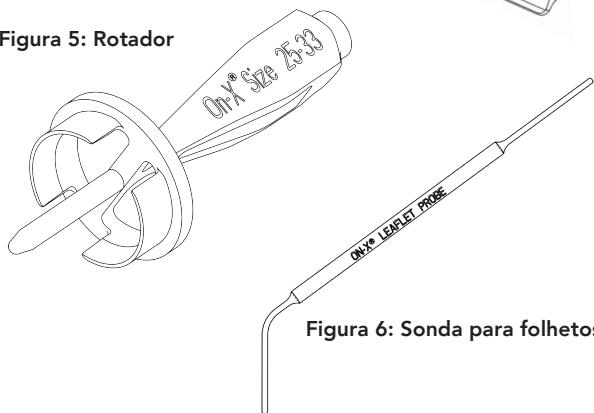


Figura 6: Sonda para folhetos

8.5 Limpeza e esterilização dos acessórios

Os instrumentos para implantação da Prótese Valvular Cardíaca On-X são fornecidos em separado, em condições NÃO ESTÉREIS, e têm de ser limpos e esterilizados antes da utilização. Têm de ser utilizados os procedimentos standardizados de limpeza de instrumentos cirúrgicos adoptados pelo hospital. Nota: os instrumentos metálicos são feitos de titânio. Os instrumentos plásticos são feitos de polifenilsulfona. Os materiais usados nestes instrumentos conseguem suportar a esterilização por vapor normal e a esterilização por vapor rápida.

AVISO: Estes instrumentos NÃO são fornecidos em condições estéreis. Têm de ser adequadamente limpos e esterilizados antes de cada utilização.

AVISO: NÃO esterilize os instrumentos com qualquer outro método de esterilização para além do vapor. Algumas peças podem ficar danificadas em consequência da utilização de outros métodos de esterilização.

AVISO: O rotador tem de ser removido do cabo para instrumentos após a utilização e antes da limpeza. É necessário aplicar uma força superior à força de inserção para remover o rotador do cabo para instrumentos.

9. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se:

- a prótese sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida;
- o prazo de validade chegou ao fim;
- o selo de protecção não está intacto;
- a etiqueta do número de série não corresponde ao número de série do rótulo do recipiente.

9.1 Formação do médico

Não é necessária formação especial para implantar a Prótese Valvular Cardíaca On-X. As técnicas para a implantação desta prótese são semelhantes às utilizadas para qualquer prótese valvular cardíaca mecânica.

9.2 Esterilização e reesterilização

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é fornecida em condições estéreis. Não utilize a válvula se a data de expiração da esterilidade tiver sido ultrapassada ou se, aquando da sua remoção de dentro da embalagem exterior, o recipiente da válvula estiver danificado ou a barreira de esterilidade não estiver intacta. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para providenciar a devolução da válvula e a sua substituição por outra.

AVISO: Se, durante a cirurgia, a válvula for retirada do respectivo recipiente mas não for utilizada, não pode ser embalada nem esterilizada novamente. Nesta situação, a válvula tem de ser devolvida à On-XLTI. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente para obter informações antes de proceder à devolução.

AVISO: Não reesterilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X.

9.3 Instruções de manuseamento e preparação

ATENÇÃO: Manuseie a prótese apenas com instrumentos para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI. Apenas deverão ser utilizados instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI durante a selecção do tamanho da válvula; a utilização de outros instrumentos de medição pode resultar na selecção de uma válvula inadequada.

ATENÇÃO: Evite tocar nas superfícies de carbono da válvula com os dedos enluvados ou com quaisquer instrumentos metálicos ou abrasivos, dado que podem causar danos na superfície da válvula não visíveis a olho nu, podendo conduzir a disfunção estrutural acelerada da válvula, desalojamento dos folhetos ou servir como foco para a formação de trombos.

ATENÇÃO: Evite exercer força excessiva no orifício da válvula ou nos folhetos pois pode danificar a prótese.

Enfermeiro circulante

1. Verifique a data de expiração na embalagem exterior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a data de expiração tiver sido ultrapassada. Se a válvula não tiver sido utilizada, o respectivo recipiente de plástico não estiver danificado e a data de expiração da esterilidade tiver sido ultrapassada, a válvula deve ser devolvida à On-XLTI.

2. Retire o recipiente da válvula e os folhetos informativos de dentro da embalagem exterior. Inspeccione se o recipiente apresenta danos.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se esta sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida. Se detectar qualquer dano, utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

3. Preencha integralmente o cartão de registo do implante, em conformidade com as leis locais e devolva-o à On-XLTI o mais rapidamente possível. Isto permite que o doente seja adicionado à base de dados de rastreio, o que pode ser importante para o envio de notificações futuras relativas à válvula. Entregue o cartão de registo do doente ao doente ou coloque-o no processo do doente.

Desenho da tampa de desenroscar

Figura 7a. Tampa exterior de desenroscar



Figura 7b. Retirar pela aba de puxar...

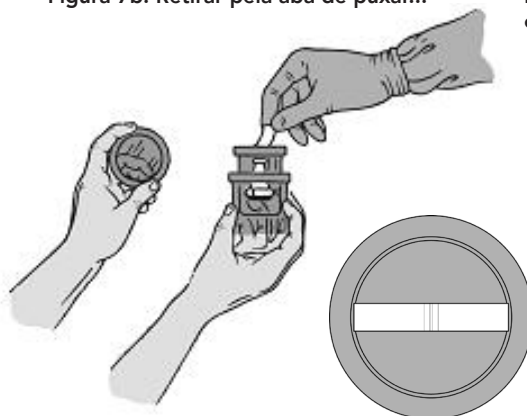


Figura 7c. ...ou inverter no campo esterilizado

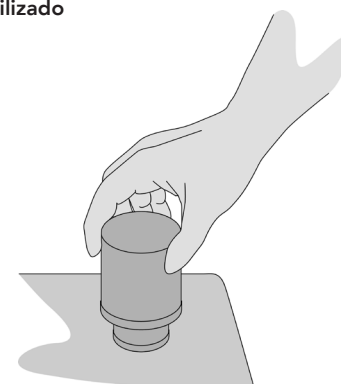
**Desenho da tampa de descolar**

Figura 8a. Tampa exterior de descolar



Figura 8b. Retirar pela aba de puxar...

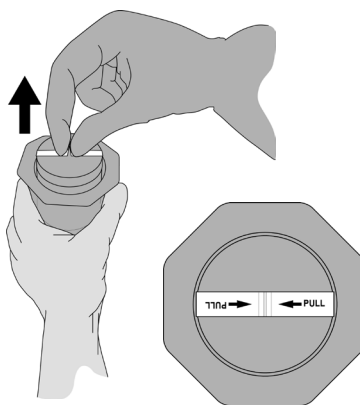
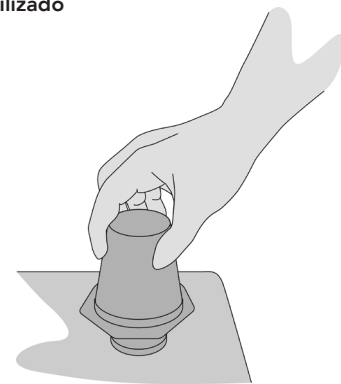


Figura 8c. ...ou inverter no campo esterilizado



4. Abra o recipiente exterior.

Design da embalagem com tampa exterior de

desenroscar: Rode a tampa para a esquerda até parar. Em seguida, levante a tampa e retire-a do recipiente (Figura 7a).

Design da embalagem com tampa Tyvek® de descolar:

Segure no canto da tampa com aba de descolar e puxe para trás até ao centro do recipiente (Figura 8a). Continue a descolar até que a tampa esteja completamente removida.

5. O enfermeiro instrumentista pode retirar o recipiente interior esterilizado de dentro do recipiente exterior levantando cuidadosamente a aba de puxar presa à parte de cima do recipiente interior (Figura 7b ou Figura 8b). O recipiente interior deve ser, posteriormente, colocado na bandeja dos instrumentos. Em alternativa, o recipiente interior pode ser colocado no campo estéril invertendo cuidadosamente o recipiente exterior ligeiramente acima do campo esterilizado (Figura 7c ou Figura 8c) e permitindo que o recipiente interior deslize para o campo estéril.

Enfermeiro instrumentista/Cirurgião:

1. Verifique o selo de protecção do recipiente interior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se o selo de protecção não estiver intacto. Se o selo de protecção não estiver intacto, utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

- Abra o recipiente interior rodando cuidadosamente a tampa para romper o selo de protecção (Figura 9) e levante a tampa retirando-a da base.
- Pressione a ponta do cabo para instrumentos contra a ranhura do suporte da válvula, até encaixar firmemente no lugar (Figura 10). Retire cuidadosamente a válvula de dentro do recipiente e desloque a placa do suporte para fora do mesmo.

Com luvas colocadas, segure o anel de sutura com cuidado, usando uma pressão ligeira e rode suavemente o cabo para instrumentos em qualquer direcção. A válvula deve rodar facilmente dentro do anel de sutura. Pare o teste de rotação quando tiver a marca de orientação alinhada com o eixo central.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a válvula não rodar com facilidade. Utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

- Confirme se a etiqueta com o número de série corresponde ao rótulo do recipiente exterior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a etiqueta com o número de série não corresponder ao rótulo do recipiente. Utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

Figura 9. Abertura do recipiente exterior

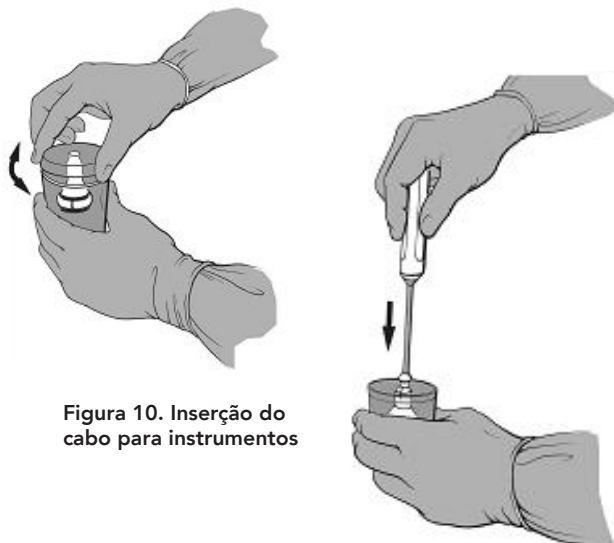


Figura 10. Inserção do cabo para instrumentos

- Retire a etiqueta do número de série cortando a sutura que a prende à válvula. Se o desejar, a etiqueta pode ser utilizada para verificar a esterilidade através de técnicas de cultura standardizadas, imediatamente após a sua remoção.
- A válvula está, agora, pronta para a implantação. Para facilitar o posicionamento durante a implantação, a haste do cabo para instrumentos pode ser dobrada segurando nas extremidades do cabo e da haste e, em seguida, dobrando-as. Evite segurar na válvula.

AVISO: NÃO utilize a válvula para exercer pressão ao dobrar o cabo para instrumentos. Isto pode danificar a válvula e conduzir a falha mecânica.

9.4 Implantação do dispositivo

AVISO: Todos os instrumentos acessórios têm de ser limpos e esterilizados antes da utilização, de acordo com as instruções para os instrumentos.

Medição

Use apenas instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X quando medir o anel. Os instrumentos de medição apresentam extremidades cilíndricas, cónicas e de réplica aórtica. Consulte a Tabela 2 para facilitar a selecção do instrumento de medição.

Os instrumentos de medição cilíndricos correspondem aos tamanhos de válvula entre 19 mm e 25 mm. Os instrumentos de medição cónicos correspondem aos tamanhos de válvula entre 27/29 mm e 31/33 mm. Estes tipos de instrumentos de medição podem ser utilizados para válvulas aórticas e mitrais.

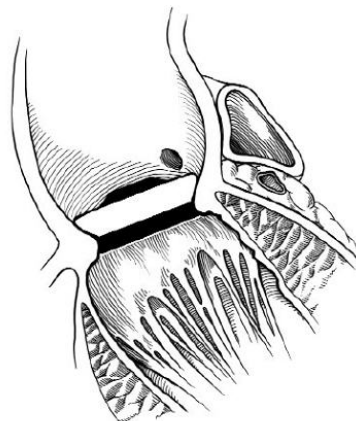
O tamanho correcto da válvula é determinado obtendo um ajuste confortável, não apertado, do instrumento de medição dentro do anel. Quando se estabelece o ajuste confortável, o tamanho de válvula correspondente é indicado pela identificação presente no instrumento de medição. Podem ser utilizadas Próteses Valvulares Cardíacas Mitrais On-X Conform-X quando se obtém um ajuste confortável entre o tamanho 25 e o tamanho 33.

Os instrumentos de medição de réplica aórtica são fornecidos para todos os tamanhos de válvula aórtica. Para os tamanhos de válvulas aórticas entre 19 mm e 25 mm, são usados instrumentos de medição de réplica aórtica para verificar se a válvula aórtica pode assentar devidamente no anel e se as artérias coronárias permanecem desobstruídas. As válvulas aórticas com tamanhos entre 19 mm e 25 mm com configurações de anel de sutura standardizado, Conform-X e anatómico, são projectadas para se ajustarem dentro do anel aquando do implante, de modo a que a película de carbono exposta assente sobre o anel e o anel de sutura seja intra/supra-anular (Figura 11).

AVISO: NÃO meça o anel de sutura da válvula aórtica com tamanho entre 19 mm e 25 mm para ajustamento dentro do anel.

As válvulas aórticas de 27/29 mm, com configurações de anel de sutura standardizado, Conform-X e anatómico, são projectadas para colocação numa posição intra-anular e possuem um instrumento de medição de réplica para simular esta colocação.

Figura 11. Instrumentos de medição de réplica aórtica verificam a válvula aórtica



Todas as válvulas mitrais, incluindo a Prótese Valvular Cardíaca Mitral On-X Conform-X, destinam-se a colocação numa posição supra-anular (Figura 12).

ATENÇÃO: Evite seleccionar uma válvula maior, dado que pode originar interferência com a função da válvula.

9.5 Técnicas de sutura

As técnicas de sutura variam de acordo com as preferências do cirurgião que procede à implantação e à condição do doente. A válvula aórtica foi projectada para ter o anel tecidual adjacente à entrada do orifício. O consenso geral entre os cirurgiões é de que a técnica de sutura de colchoeiro sem eversão, interrompida, com ou sem compressas, proporciona a melhor conformação do anel da válvula à superfície exterior da película.

As válvulas mitrais têm sido normalmente implantadas utilizando uma técnica de sutura de colchoeiro em eversão, com ou sem compressas, embora as técnicas de sutura contínua sem eversão também tenham sido usadas com sucesso.

ATENÇÃO: Ao colocar a válvula, certifique-se de que nenhum material de sutura nem nenhuma estruturas anatómicas interferem com o movimento dos folhetos. A capacidade de rotação da válvula pode ser útil para evitar patologia residual anormal que possa interferir com o movimento dos folhetos.

Figura 12. Posicionamento da válvula supra-anular

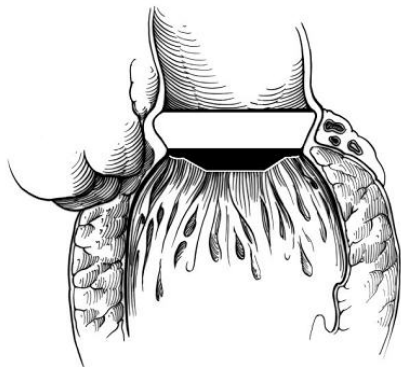
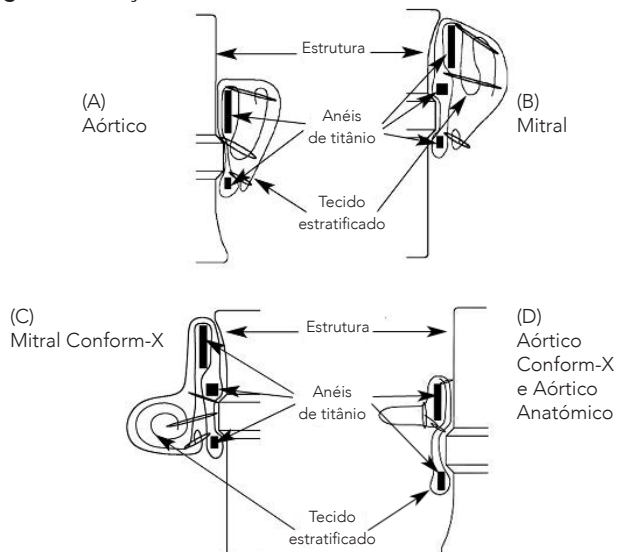


Figura 13. Secções cruzadas do anel de sutura



As suturas devem passar através do ponto central do anel de sutura. Isto permite que o anel de sutura permaneça flexível e ajustado ao anel. Também evita que a agulha de sutura entre em contacto com os anéis de titânio que se encontram dentro do anel de sutura (Figura 13). As marcas de orientação no anel de sutura podem ser usadas para auxiliar no posicionamento da sutura.

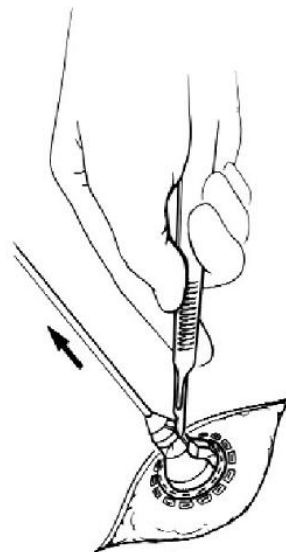
ATENÇÃO: No caso do anel de sutura Anatômico, as suturas nas três comissuras da válvula têm de corresponder às três marcas de orientação no anel de sutura.

Quando todas as suturas tiverem sido efectuadas, a válvula é introduzida no anel e as suturas são apertadas. No caso das válvulas aórticas, sugere-se que os 3 primeiros nós sejam atados equidistantes entre si e a meio caminho entre as comissuras, de modo a estabilizar a válvula no anel. O suporte é removido da válvula cortando cuidadosamente a sutura de retenção como mostrado na Figura 14 e, em seguida, elevando suavemente o suporte da válvula com o cabo e removendo-o.

AVISO: NÃO tente reinserir o suporte da válvula na válvula depois de ser removida. As válvulas aorta e mitral usam suportes de válvula unidirecional específicos para cada tipo de válvula. (Figura 2.)

ATENÇÃO: Os nós de sutura devem ser curtos para evitar qualquer potencial interferência com o movimento dos folhetos.

Figura 14. Remoção do suporte da válvula



9.6 Avaliação do movimento dos folhetos e rotação da válvula

Teste do movimento dos folhetos

Uma vez colocada a válvula, deve testar-se se os folhetos se movem livremente. Para testar a mobilidade dos folhetos, use a sonda do rotador ou a sonda para folhetos para os mover cuidadosamente e verificar se estes abrem e fecham livremente.

AVISO: Teste a mobilidade dos folhetos apenas com a sonda para folhetos On-X da On-XLTI ou com a sonda para folhetos localizada na extremidade do rotador.

Rotação

Se os folhetos não se moverem livremente, rode cuidadosamente a válvula em qualquer direcção até esta alcançar uma posição em que não haja interferência com os folhetos.

ATENÇÃO: Não tente rodar a válvula se encontrar resistência significativa à rotação. A força de torção necessária para rodar a válvula in situ deve ser igual à necessária para testar a rotação antes da implantação. Se for evidente que é necessária uma maior força de torção para rodar, suspenda a tentativa de rotação. Se a rotação for necessária e não puder ser realizada, remova a válvula.

O rotador pode ser utilizado ligado ou não ao cabo para instrumentos. Conforme necessário, ligue o cabo para instrumentos ao rotador, inserindo a ponta do cabo para instrumentos na ranhura localizada na ponta do cabo do rotador até encaixar firmemente no lugar.

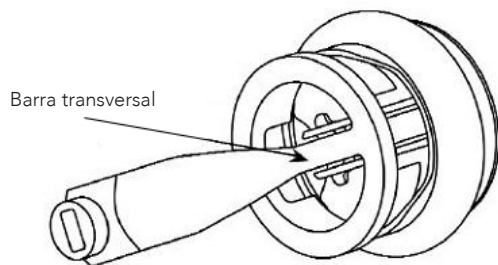
AVISO: Use apenas o rotador On-X da On-XLTI para rodar a válvula in situ. Use apenas o rotador da medida correspondente. A utilização de um rotador com a medida errada pode danificar a válvula.

Com a sonda para folhetos do rotador entre os folhetos e a barra transversal alinhada com o eixo central dos folhetos da válvula, insira cuidadosamente o rotador da válvula até encaixar facilmente no lugar (Figura 15).

ATENÇÃO: Não deverá encontrar resistência ao inserir o rotador. Se encontrar resistência, pare, remova e realinhe o rotador antes de tentar inseri-lo novamente.

Volte a testar o movimento dos folhetos após a rotação. Se os folhetos não puderem mover-se livremente, remova a válvula.

Figura 15. Inserção do rotador da válvula



9.7 Orientação da válvula

Aórtica:

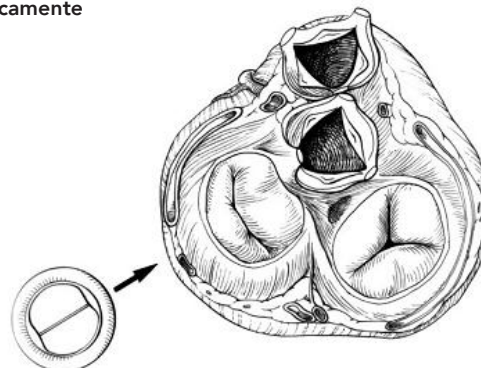
Com base em estudos clínicos, não existe qualquer orientação preferencial para as Próteses Valvulares Cardíacas Aórticas On-X com as configurações de anel de sutura standardizado, Conform-X ou Anatômico.

ATENÇÃO: Assim que a válvula estiver implantada, confirme visualmente se os óstios coronários estão livres de potenciais interferências.

Mitral:

A literatura sugere que o eixo central da válvula mitral deve ser posicionado anti-anatomicamente. Consulte a Figura 16.

Figura 16. Eixo central da válvula mitral posicionado anti-anatomicamente



Mitral standardizado e Conform-X

10. INFORMAÇÕES DO PÓS-OPERATÓRIO

10.1 Compatibilidade com Ressonância Magnética (RM)

*Observação: As seguintes descobertas de RM são aplicáveis a todos os tamanhos de válvula coronária protética On-X e configurações de manguito de costura.



RM condicionada:

Foi determinado que a Prótese Valvular Cardíaca On-X e a Prótese Valvular Cardíaca Mitral Conform-X, tamanho 25-33* são seguras no ambiente de RM sob determinadas condições, de acordo com a terminologia especificada pela American Society for Testing and Materials (ASTM) International, designação: 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, Pensilvânia.

Testes não clínicos demonstraram que a Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33, é segura no ambiente de RM sob determinadas condições. Um doente com este dispositivo pode ser examinado em segurança imediatamente após a colocação sob as seguintes condições:

Campo magnético estático:

- Campo magnético estático de 3 Tesla ou menos
- Campo magnético de gradiente espacial máximo de 720-Gauss/cm ou menos

Aquecimento relacionado com RM:

Em testes não clínicos, a Prótese Valvular Cardíaca On-X e a Prótese Valvular Cardíaca Mitral Conform-X, tamanho 25-33, produziram o seguinte aumento de temperatura durante a RM, por 15 minutos de exame (i.e., por sequência de impulsos) no sistema de RM de 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI): alteração máxima da temperatura de +1,6°C.

Por conseguinte, as experiências sobre aquecimento relacionado com a RM para a Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33, a 3 Tesla, utilizando uma bobina de corpo de RF de transmissão/recepção num sistema de RM reportaram uma taxa de absorção específica (SAR) média no corpo inteiro de 2,9 W/kg (i.e., associada a um valor médio de 2,7 W/kg no corpo inteiro medido por calorimetria), indicando que a maior parte do calor que ocorreu em associação a estas condições específicas foi igual ou inferior a +1,6°C.

Informações sobre artefactos:

A qualidade das imagens da RM pode ser comprometida se a área de interesse for precisamente a mesma ou uma área relativamente próxima da posição da Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33. Por conseguinte, pode ser necessária a optimização dos parâmetros de imagiologia por RM para compensar pela presença deste dispositivo.

Sequência de impulsos	Tamanho da ausência de sinal (mm ²)	Orientação do plano
T1-SE	1.090	Paralelo
T1-SE	686	Perpendicular
GRE	1.478	Paralelo
GRE	1.014	Perpendicular

10.2 Devolução de produtos

É necessário obter previamente a autorização do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para a devolução de qualquer produto. Para quaisquer questões relacionadas com a válvula ou para obter uma autorização de devolução, queira contactar o Serviço de Apoio ao Cliente.

Licenciado ao abrigo das patentes norte-americanas N.ºs 5.308.361; 5.137.532; 5.545.216; 5.772.694; 5.641.324; 5.908.452; 5.284.676; 5.305.554; 5.328.713, 5.332.337; 5.336.259; 5.514.410; 5.677.061; 6.096.075; N.º de série 09/010.449 autorizado; N.º de série 09/224.816 autorizado; e outras licenças e patentes pendentes.

11. INFORMAÇÕES DO DOENTE**11.1 Registo do doente**

Na embalagem de cada válvula, está incluído um Cartão de registo do doente e um Cartão de registo do implante. A On-XLTI solicita o preenchimento imediato do Cartão de registo do implante e que seja enviada uma cópia do mesmo ao Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI. No caso de implantação de várias válvulas, queira preencher um cartão para cada válvula. A On-XLTI utilizará estes dados para fins de notificação e para ajudar na reposição do stock no hospital. Todas as informações sobre os doentes são estritamente confidenciais e, se permitido por lei, a divulgação de informações que identifiquem o doente pode ser recusada.

11.2 Cartão de registo do doente

É fornecido um Cartão de registo do doente juntamente com a prótese. Os doentes devem ser incentivados a preencher o cartão e a trazê-lo sempre consigo.

11.3 Folheto de informações do doente

A On-XLTI disponibilizou um folheto de informações do doente que o médico pode fornecer ao doente, a seu critério, antes da alta hospitalar. Estão disponíveis cópias deste folheto, mediante pedido, junto do representante de vendas da On-XLTI.

12. EXONERAÇÃO DE GARANTIAS

Devido às complicações enunciadas anteriormente, que podem ocorrer com a utilização de qualquer prótese valvular cardíaca, e à possibilidade de danos, também referida anteriormente, a On-XLTI garante apenas que antes, durante e após a implantação, o produto estará em conformidade com as especificações padrão da On-XLTI. Não é concedida qualquer outra garantia pela On-XLTI relativamente à função deste produto em utilização, e a On-XLTI não assume qualquer risco relativo aos resultados de utilização deste produto. Todos os riscos resultantes da utilização deste produto são da responsabilidade do cliente. A On-XLTI declina quaisquer outras garantias relativamente ao produto, expressas ou implícitas, incluindo, entre outras, as relacionadas com a comerciabilidade do produto ou adequação para um determinado fim. A On-XLTI não assume qualquer responsabilidade por perdas, danos ou custos directos, especiais, consequenciais ou acidentais relacionados com a utilização do produto. Nenhuma pessoa tem autoridade para alterar qualquer uma destas condições ou para vincular a On-XLTI a qualquer responsabilidade ou garantia adicional relacionada com a utilização deste produto.

ANEXO A

Informações clínicas conforme exigido pela FDA (EUA)

1. EVENTOS ADVERSOS

No estudo europeu pré-comercialização, foi implantado um total de 184 Próteses Valvulares Cardíacas Aórticas On-X em 184 doentes em 11 centros. O seguimento médio foi de 2,2 anos (variando entre 0 e 4,0 anos) com um total de 411,8 doentes-anos. 229 válvulas foram implantadas na posição mitral em 229 doentes em 16 centros. O seguimento mitral médio foi de 1,8 anos (variando entre 0 e 4,5 anos) com um total de 417,9 doentes-anos.

Em doentes com patologia aórtica, ocorreu um total de 7 mortes durante o estudo, 2 das quais caracterizadas como relacionadas com a válvula. As causas das mortes relacionadas com válvulas aórticas foram tromboembolismo precoce (1 doente) e morte súbita não esclarecida (1 doente). Em doentes com patologia mitral, ocorreu um total de 18 mortes durante o estudo, 3 das quais caracterizadas como relacionadas com a válvula. As causas das mortes relacionadas com válvulas mitrais foram hemorragia precoce não controlada (1 doente) e morte súbita não esclarecida (2 doentes).

1.1 Eventos adversos observados

As tabelas 3 e 4 contêm os eventos adversos descritos durante os estudos clínicos.

2. ESTUDOS CLÍNICOS

2.1 Estudos pré-comercialização

Os estudos clínicos pré-comercialização com a Prótese Valvular Cardíaca On-X foram projectados para estudar a segurança e a eficácia da válvula na substituição da válvula aórtica e mitral. Entre os anos de 1996 e 2000, foram incluídos doentes que necessitavam de substituição isolada da válvula aórtica, provenientes de 11 centros, num estudo internacional, multicêntrico, prospectivo, não aleatorizado com controlos retrospectivos. Entre os anos de 1996 e 2001, foram incluídos doentes que necessitavam de substituição isolada da válvula mitral, provenientes de 16 centros, num estudo internacional, multicêntrico, prospectivo, não aleatorizado com controlos retrospectivos.

A coorte aórtica incluiu 184 doentes (121 homens, 63 mulheres), com idades entre 20 e 80 anos (média de 60,2 anos). O seguimento cumulativo foi de 411,8 doentes-anos com um seguimento médio de 2,2 anos (DP = 0,8 anos, variação = 0 a 4,0 anos). A coorte mitral incluiu 229 doentes (86 homens, 143 mulheres), com idades entre 21 e 78 anos (média de 59,2 anos). O seguimento cumulativo foi de 417,9 doentes-anos com um seguimento médio de 1,8 anos (DP = 1,3 anos, variação = 0 a 4,5 anos). As Tabelas 5 e 6 apresentam dados demográficos pré-operatórios e operatórios dos doentes. O Gráfico 1 mostra o número de doentes que recebeu um implante versus a duração do seguimento. A Tabela 7 apresenta informações sobre o implante por tamanho da válvula, incluindo o número de doentes que recebeu um implante e o número de doentes-anos.

Os parâmetros de avaliação da segurança registados nos estudos foram as complicações; as análises sanguíneas foram usadas para confirmar a ausência ou a presença de determinadas complicações. Os resultados de segurança são fornecidos nas Tabelas 3 e 4. Os parâmetros de avaliação da eficácia foram a classificação da New York Heart Association (NYHA) e as avaliações ecocardiográficas. A classificação da NYHA e os dados sanguíneos foram obtidos no ponto temporal pré-operatório, intra-operatório, pós-operatório entre 3 e 6 meses, ao fim de um ano, e anualmente a partir daí. Os dados hemodinâmicos foram obtidos aquando da alta hospitalar e ao fim de um ano. As Tabelas 8 e 9 apresentam os resultados de eficácia.

2.2 Estudo pós-comercialização de anticoagulação mais baixa visada

O ensaio clínico prospectivo aleatorizado de anticoagulação em doentes com válvula On-X (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial - PROACT) foi projectado para avaliar se é seguro e eficaz tratar doentes implantados com a Prótese Valvular Cardíaca On-X com uma terapêutica anticoagulante menos agressiva do que a actualmente recomendada pelas directrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ou do American College of Chest Physicians (ACCP) em doentes que receberam uma prótese valvular mecânica de dois folhetos. A primeira coorte a concluir o processo de inclusão e a análise foi usada para comparar a terapêutica anticoagulante padrão com o objectivo do INR de 1,5 a 2,0 em doentes de alto risco que necessitam de substituição da válvula aórtica (SVA).

Desenho do estudo e selecção de doentes

O braço de SVA de alto risco do PROACT foi um ensaio prospectivo, aleatorizado, controlado sem ocultação, que comparou os resultados após SVA com a válvula On-X. Consistiu num ensaio multicêntrico que incluiu 36 centros na América do Norte, dos quais 35 centros estavam localizados nos Estados Unidos e 1 centro no Canadá. Um total de 425 doentes foi recrutado nesta coorte para SVA em doentes com risco elevado de trombose valvular e tromboembolismo. O processo de inclusão teve início em Junho de 2006 e foi encerrado para o grupo de SVA de alto risco em Outubro de 2009. Os dados de seguimento até 1 de Setembro de 2014 estiveram disponíveis para a elaboração deste relatório. Os parâmetros de avaliação principais foram as taxas de trombose valvular, tromboembolismo, hemorragia, nova cirurgia, explantação, mortalidade por todas as causas e relacionada com a válvula, tal como definido pelas directrizes da Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) para estudos com válvulas. A não inferioridade entre os 2 grupos seria avaliada utilizando o compósito de trombose valvular, tromboembolismo e taxa de hemorragia, e uma margem de não inferioridade de 1,5% (absoluta). A estimativa do tamanho da amostra foi determinada utilizando um teste de proporção unilateral com um erro tipo I de 0,05 e uma capacidade de 80% para testar a hipótese de não inferioridade.

Critérios de inclusão de doentes

Os critérios de inclusão de doentes foram os seguintes:

1. Doentes com uma indicação clínica para SVA isolada
2. Os doentes com as seguintes condições, que os colocam no grupo de "alto risco": fibrilhação auricular crónica, fracção de ejeção ventricular esquerda < 30%, aurícula esquerda dilatada > 50 mm de diâmetro, contrastes ecocardiográficos espontâneos na aurícula esquerda, características patológicas vasculares, eventos neurológicos, hipercoagulabilidade (definida abaixo), aneurisma ventricular esquerdo ou direito, ausência de uma resposta plaquetária à aspirina ou ao clopidogrel, e mulheres a receber terapêutica de substituição estrogénica.
3. Foi permitido cirurgia cardíaca concomitante, incluindo enxerto de bypass da artéria coronária, reparação da válvula mitral ou tricúspida, substituição aórtica ascendente e procedimento de "labirinto"
4. Doentes adultos (com pelo menos 18 anos)

Critérios de exclusão de doentes

Os principais critérios de exclusão de doentes foram os seguintes:

1. Substituição da válvula direita
2. Substituição valvular dupla (aórtica e mitral)
3. Doentes com endocardite activa no momento da implantação
4. Suspeita ou confirmação de evento tromboembólico ou tromboflebite anterior que ocorreu ou desapareceu no último ano antes da inclusão
5. Doentes em estado de emergência

A hipercoagulabilidade nos doentes de SVA foi definida pelas seguintes análises sanguíneas realizadas antes da cirurgia e antes do início da terapêutica com varfarina: resistência de proteína C activada (mutação do factor V de Leiden), mutação da protrombina, actividade da antitrombina III, actividade da proteína C, actividade da proteína S, actividade do factor VIII e colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. A resistência à aspirina ou ao clopidogrel em doentes com SVA foi definida a partir de resultados de testes laboratoriais: 11-dehidrotromboxano B2 urinário (mais tarde alterado para tromboxano A2 sanguíneo) no caso da aspirina e inibição de P2Y12 no caso do clopidogrel.

Aleatorização para os grupos de teste e controlo

Todos os doentes receberam regularmente varfarina com um INR visado de 2,0 a 3,0, juntamente com aspirina na dose diária de 81 mg durante os primeiros 3 meses pós-cirurgia. 90 dias após a cirurgia, foi feita a aleatorização utilizando o algoritmo de aleatorização padrão Mersenne Twister através de um módulo de aleatorização online.

Grupo de teste: Nos primeiros 3 meses pós-cirurgia, foi usada varfarina a um INR visado de 2,0 a 3,0 com 81 mg/dia de aspirina. Após 3 meses, a dose de varfarina foi reduzida para um INR visado de 1,5 a 2,0, com 81 mg/dia de aspirina.

Grupo de controlo: Após a cirurgia, foi usada varfarina a um INR visado de 2,0 a 3,0 com 81 mg/dia de aspirina ao longo da duração do estudo.

Qualquer doente no grupo de teste que sofresse um evento de tromboembolismo passava a receber terapêutica de anticoagulação padrão (INR, 2,0 - 3,0 juntamente com aspirina 81 mg/dia), embora estes doentes permanecessem no grupo de teste com intenção de tratar.

Parâmetros de avaliação principais

Os parâmetros de avaliação principais incluíram eventos hemorrágicos grandes (major), eventos hemorrágicos menores (minor) ataque isquémico transitório (AIT), AVC isquémico, tromboembolismo periférico, trombose valvular, o compósito destes eventos, nova cirurgia, explantação, mortalidade por todas as causas e relacionada com a válvula.

Parâmetros de avaliação secundários

Os parâmetros de avaliação secundários incluíram endocardite, hemólise, anemia hemolítica, fuga paravalvular, disfunção estrutural e não estrutural, classe funcional pós-operatória da New York Heart Association e hemodinâmica ecocardiográfica (gradiente de pico, gradiente médio, área de orifício efectiva e regurgitação valvular).

Programa de seguimento

Os doentes foram acompanhados através de visitas presenciais aos centros do estudo aos 3 meses, 6 meses e 1 ano após a cirurgia e, em seguida, anualmente entre 2 a 5 anos até um máximo de 8 anos após a cirurgia para acumular os necessários 800 doentes-anos de seguimento exigidos pela FDA. Durante estas visitas, foi realizada electrocardiografia ou ecocardiografia conforme exigido pelo protocolo e clinicamente indicado. Todos os doentes mantidos na terapêutica com varfarina foram acompanhados por meio de testes semanais de INR no domicílio através de um telefone central ou base de dados online. O período de seguimento terminou a 1 de Setembro de 2014 e foi completado em 98% dos doentes.

Gestão do INR

Todos os doentes receberam um monitor de INR no domicílio aquando da aleatorização. O controlo do INR foi mantido através de testes semanais no domicílio, sendo efectuados ajustes da dose de varfarina pelos centros clínicos para minimizar a variabilidade do INR e maximizar o tempo no intervalo de INR visado. A conformidade com a monitorização no domicílio foi determinada pela frequência dos testes conduzidos mensalmente.

Análise estatística

A estatística descritiva, incluindo a média e o desvio padrão, foi reportada para as medidas numéricas. Os eventos adversos prematuros foram os que ocorreram antes da aleatorização, tendo sido calculados como percentagens. As taxas de eventos adversos linearizados tardios (pós-aleatorização) em %/doente-ano foram calculadas com base na população de segurança, incluindo todos os doentes que tinham recebido pelo menos 1 dose do medicamento do estudo. As curvas da tabela de sobrevivência de Kaplan-Meier foram calculadas para os dados do tempo até ao evento, desde o ponto de aleatorização até ao primeiro evento. As análises foram realizadas utilizando o software de estatística Statistical Analysis Systems, versão 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

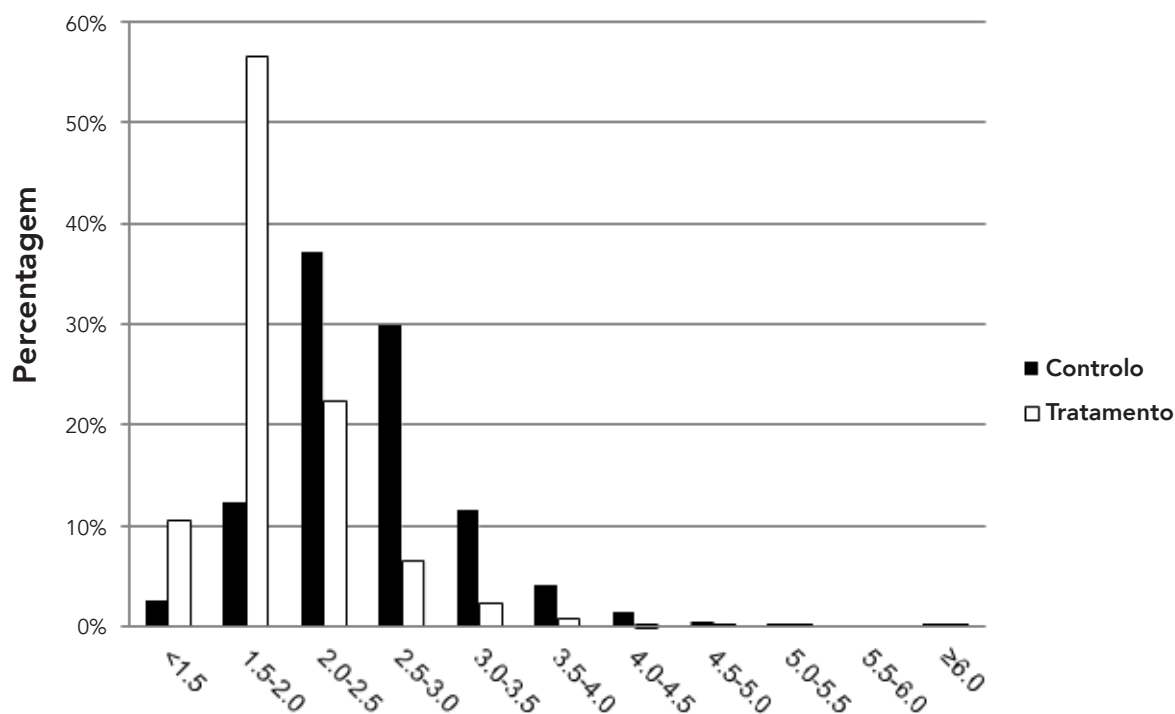
Entre Junho de 2006 e Outubro de 2009, foram incluídos 425 doentes no braço de SVA de alto risco do ensaio PROACT. Desses 425 doentes, 185 foram aleatorizados 3 meses após a cirurgia para o grupo de teste e 190 foram aleatorizados para o grupo de controlo. O período de seguimento foi em média de 3,82 anos até 1 de Setembro de 2014 (878,6 doentes-anos para o grupo de controlo e 766,2 doentes-anos para o grupo de teste). Os restantes 50 doentes foram retirados do ensaio antes da aleatorização pelos seguintes motivos: morte (n = 8), exclusão por evento adverso de acordo com o protocolo (n = 10), cirurgia diferente ou nenhuma cirurgia realizada (n = 14), abandono pelo doente ou retirada pelo médico (n = 11), exclusão de acordo com critério do protocolo (n = 3), explantação (n = 1) e perda no seguimento (n = 3). A idade média aquando da cirurgia era de $55,8 \pm 12,0$ anos (intervalo, 22 - 85) para o grupo de controlo e de $54,1 \pm 13,0$ anos (intervalo, 20 - 83) para o grupo de teste ($p = 0,187$). Nos grupos de controlo e de teste, 81% e 80% dos doentes eram homens, respectivamente ($p = 0,898$).

As comparações entre os 2 grupos em termos de características patológicas da válvula nativa, lesão da válvula, classificação funcional pré-operatória da New York Heart Association, factores de risco clínico e resultados anormais nos testes laboratoriais são indicadas na Tabela 10. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Os doentes foram considerados minimamente cumpridores se a sua frequência de realização de testes foi de pelo menos duas vezes por mês, aproximadamente duas vezes com mais frequência que a monitorização de INR convencional num consultório médico para doentes em ambulatório. Os doentes foram considerados totalmente cumpridores quando a sua frequência de realização de testes foi de 2 a 3 vezes por mês. A monitorização ideal no domicílio teria resultado num intervalo médio entre testes de 7 dias. No presente estudo, o intervalo médio entre testes foi de 9 dias em ambos os grupos. Mais de 80% dos doentes foram minimamente cumpridores dos procedimentos de monitorização no domicílio, >20% foram idealmente cumpridores e 96% de todos os doentes tentaram realizar pelo menos uma vez o teste no domicílio. Por fim, 4% dos doentes recusaram completamente a monitorização do INR no domicílio e foram monitorizados pelos seus médicos de família em visitas presenciais. O INR médio foi de $1,89 \pm 0,49$ (mediana 1,80) para os doentes do grupo de teste (alvo, 1,5 – 2,0) e de $2,50 \pm 0,63$ (mediana 2,40) para os doentes do grupo de controlo (alvo, 2,0 – 3,0).

A Figura 17 mostra a distribuição das medições de INR por grupo, demonstrando que os níveis de INR mais baixos foram mantidos no grupo de teste. A percentagem de medições de INR no intervalo visado foi de 64,1% para o grupo de teste e de 70,4% para o grupo de controlo. A percentagem, dentro do intervalo, para o grupo de teste foi semelhante à do grupo de controlo apesar do intervalo mais pequeno visado. O INR médio e mediano esteve dentro do intervalo visado para ambos os grupos. A percentagem de leituras $>3,0$ ou $<1,5$ foi de 17,3% no grupo de controlo e de 13,5% no grupo de teste, respectivamente.

Figura 17. Distribuições do INR



Os resultados dos eventos dos parâmetros de avaliação principais são apresentados na Tabela 11. As taxas de eventos tardios linearizados mostraram que o grupo de teste apresentou taxas de eventos mais baixas tanto na hemorragia major como na hemorragia minor.

As taxas de eventos trombóticos entre os 2 grupos pareceram ser semelhantes. A diferença nos eventos de hemorragia entre os 2 grupos favoreceu visivelmente o grupo de teste. Além disso, as taxas de mortalidade entre os 2 grupos foram semelhantes; as taxas de outros eventos secundários relacionados com a válvula não indicados na Tabela 11 foram todos <1 %/doentes-anos e também foram semelhantes entre os 2 grupos.

Antes da aleatorização, 4 doentes tinham morrido durante os primeiros 30 dias e outros 4 tinham morrido entre 30 e 90 dias. As primeiras 4 mortes deveram-se a choque cardiogénico, falha de vários órgãos, falha biventricular e descarga ateroembólica conduzindo a insuficiência renal; todas as mortes ocorreram nos 2 dias após a cirurgia. As 4 mortes que ocorreram entre 30 e 90 dias após a cirurgia deveram-se a morte súbita de causa desconhecida, endocardite protésica, hemorragia cerebral e arritmia.

Após a aleatorização, a incidência de morte súbita foi semelhante em ambos os grupos (3 em cada grupo). Ocorreram 3 mortes de causa cardíaca no grupo de controlo e nenhuma no grupo de teste. As mortes relacionadas com a válvula incluíram 2 eventos de hemorragia cerebral e 1 evento de hemorragia gastrointestinal no grupo de controlo e 1 AVC isquémico e 1 evento de hemorragia cerebral no grupo de teste. As restantes mortes tardias foram determinadas por adjudicação independente como não estando relacionadas com a válvula e ocorreram 7 em cada grupo.

Uma avaliação qualitativa das novas cirurgias e das explantações revelou que os tipos e causas das mesmas foram semelhantes entre os 2 grupos. Antes da aleatorização, o procedimento cirúrgico mais comum foi a reexploração da hemorragia perioperatória, que ocorreu 22 vezes (em 5,2% de 425 doentes, ou cerca de metade de todos os eventos hemorrágicos perioperatórios). A inserção de um novo pacemaker no prazo de 14 dias foi o segundo procedimento mais comum e ocorreu em 19 doentes (em 4,5% de 425 doentes). Os outros procedimentos prematuros deveram-se a hemorragia gastrointestinal, endocardite protésica, religação do esterno e uma gravidez oculta; cada um dos eventos ocorreu uma vez. Após a aleatorização, as novas cirurgias relacionadas com a válvula estiveram associadas a endocardite protésica, fuga paravalvular, trombose, trombectomia periférica, hemorragia e transplante cardíaco. No geral, a taxa de novas cirurgias pós-aleatorização foi de 0,46%/doente-ano para o grupo de controlo e de 0,91%/doente-ano para o grupo de teste), e a taxa de explantações foi de 0,34% no grupo de controlo e de 0,91% no grupo de teste. Os tipos e números de novas cirurgias e explantações são semelhantes entre grupos.

O AIT foi definido como um défice neurológico com duração ≤ 3 dias. Ocorreram sete (7) AIT no grupo de controlo, com uma duração média de 1,6 dias, e 11 no grupo de teste, com uma duração média de 1 dia. Estes foram cegueira, entorpecimento, fraqueza ou formigueiro de curta duração em doentes cujos exames de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética não revelavam qualquer alteração anómala na circulação ou novo enfarte cerebral. Ocorreram sete (7) AVC isquémicos no grupo de controlo e 6 no grupo de teste. Destes, 3 quer do grupo de controlo quer do grupo de teste resolveram-se nos 3 dias seguintes, mas os resultados da tomografia computadorizada e da ressonância magnética foram positivos. Quatro (4) doentes do grupo de controlo e 2 doentes do grupo de teste sofreram um défice neurológico permanente, e 1 doente do grupo de teste morreu de AVC no segundo dia após a cirurgia. As incidências de eventos de tromboembolismo neurológico foram semelhantes nos 2 grupos, como indicado na Tabela 11.

A trombose valvular foi qualitativamente diferente do tromboembolismo no sentido em que todos os 4 eventos de trombose valvular ocorreram em doentes que tinham deixado de tomar varfarina contra a recomendação do médico. Estes casos foram tratados por explantação da válvula (1 doente de controlo e 1 de teste), 1 trombectomia e 1 resolução espontânea com a re-administração da varfarina. Todos os 4 doentes recuperaram.

Dos eventos de parâmetros de avaliação primários nos grupos de controlo e de teste combinados, 46 foram eventos hemorrágicos major, 44 foram eventos hemorrágicos minor, 13 foram AVC isquémicos e 18 foram AIT. Os eventos hemorrágicos major foram ainda classificados em 5 eventos hemorrágicos cerebrais, 27 eventos hemorrágicos gastrointestinais, 3 hematomas, 2 hemorragias nasais e 9 eventos outros eventos hemorrágicos. Os eventos hemorrágicos cerebrais resultaram em 3 mortes e 2 défices permanentes. Os AVC isquémicos resultaram em 1 morte e 6 défices permanentes; 6 doentes recuperaram completamente em menos de 3 dias. A Tabela 11 estratifica os eventos hemorrágicos e cerebrais em eventos no grupo de controlo e eventos no grupo de teste.

Para testar as hipóteses do estudo, foram realizadas análises de não inferioridade que são mostradas na Tabela 12. Estas análises estabelecem que o grupo de teste é não inferior ao grupo de controlo com uma margem de não inferioridade de 1,5% aplicada. As comparações relativamente aos critérios de desempenho objectivos (CDO) também foram exigidas pelo protocolo e são mostradas na Tabela 13. O estudo era considerado bem-sucedido se as taxas de evento CDO fossem inferiores ao dobro dos CDO correspondentes, o que pode ser observado na tabela.

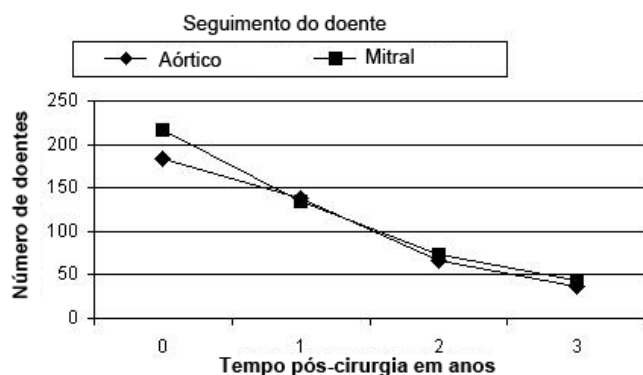
Gráfico 1: Seguimento dos doentes ao longo do tempo

Doentes submetidos a implante aórtico, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Doentes submetidos a implante mitral, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos



Doentes seguidos, Nf	Alta hospitalar	1 ano pós-operatório	2 anos pós-operatório	3 anos pós-operatório
	Aórtico	184	138	66
Mitral	216	134	74	44

Tabela 3: Taxas de eventos adversos observados na substituição aórtica¹

Todos os doentes implantados, N = 184, Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Complicação	Eventos precoces		Eventos tardios ²		Livre de eventos ³ , % [EP]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/doente-ano	1 ano pós-operatório (n=138)	3 anos pós-operatório (n=37)
Mortalidade (total)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalidade (relacionada com a válvula)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocardite	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Explante	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemólise⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (total)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorragia (major)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Fuga perivalvular (total)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Fuga perivalvular (major)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Disfunção não estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Nova cirurgia (relacionada com a válvula)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Disfunção estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Eventos tardios calculados como taxas linearizadas baseadas no total de doentes-anos.
- A condição "livre de eventos" foi calculada com base no método de Kaplan-Meier. EP = Erro Padrão.
- n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
- Os testes sanguíneos realizados num laboratório central demonstraram que a válvula cria um nível baixo de hemólise integralmente compensada, representada por um aumento de SLDH cuja média está dentro do intervalo normal, uma diminuição da haptoglobina para valores abaixo do normal em 69% dos doentes submetidos a Substituição da Válvula Aórtica (SVA) e em 65% dos doentes submetidos a Substituição da Válvula Mitral (SVM) ao fim de 1 ano, encontrando-se os restantes analitos dentro do intervalo normal.
- Foram indicados os agentes anticoagulantes utilizados. O INR visado foi de 2,5 a 3,5 na SVA e de 3,0 a 4,5 na SVM.

Tabela 4: Taxas de eventos adversos observados na substituição mitral¹

Todos os doentes implantados, N = 229, Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Complicação	Eventos precoces		Eventos tardios ²		Livre de eventos ³ , % [EP]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/doente-ano	1 ano pós-operatório (n=134)	3 anos pós-operatório (n=44)
Mortalidade (total)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalidade (relacionada com a válvula)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocardite	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Explante	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemólise⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (total)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorragia (major)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Fuga perivalvular (total)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Fuga perivalvular (major)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Disfunção não estrutural da válvula	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Nova cirurgia (relacionada com a válvula)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Disfunção estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Eventos tardios calculados como taxas linearizadas baseadas no total de doentes-anos.
- A condição "livre de eventos" foi calculada com base no método de Kaplan-Meier. EP = Erro Padrão.
- n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
- Os testes sanguíneos realizados num laboratório central demonstraram que a válvula cria um nível baixo de hemólise integralmente compensada, representada por um aumento de SLDH cuja média está dentro do intervalo normal, uma diminuição da haptoglobina para valores abaixo do normal em 69% dos doentes submetidos a SVA e em 65% dos doentes submetidos a SVM ao fim de 1 ano, encontrando-se os restantes analitos dentro do intervalo normal.
- Foram indicados os agentes anticoagulantes utilizados. O INR visado foi de 2,5 a 3,5 na SVA e de 3,0 a 4,5 na SVM.

Tabela 5: Dados demográficos pré-operatórios dos doentes**Dados demográficos pré-operatórios dos doentes submetidos ao procedimento aórtico**Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Características dos doentes	N	% (n/N) ¹
Idade em anos aquando do implante	60,2 ± 8,4	
Sexo:		
• Masculino	121	65,8%
• Feminino	63	34,2%
Classificação da NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Desconhecida	0	0,0%
Lesão valvular:		
• Estenose	86	46,7%
• Insuficiência	39	21,2%
• Mista	59	32,1%
• Outras	0	0%

Notas: 1. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.

Dados demográficos pré-operatórios dos doentes submetidos ao procedimento mitralTodos os doentes submetidos a implante, N = 229
Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Características dos doentes	N	% (n/N) ¹
Idade em anos aquando do implante	59,2 ± 10,6	
Sexo:		
• Masculino	86	37,6%
• Feminino	143	62,4%
Classificação da NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Desconhecida	4	1,7%
Lesão valvular:		
• Estenose	29	12,7%
• Insuficiência	111	48,5%
• Mista	87	38,0%
• Outras	2	0,9%

Notas: 1. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.

Tabela 6: Dados demográficos operatórios¹**Dados demográficos operatórios dos doentes submetidos ao procedimento aórtico**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Variável	Categoria ¹	n	% (n/N) ²
Etiologia ³	Calcificação	92	50,0%
	Degenerativo	51	27,7%
	Reumático	24	13,0%
	Congénito	18	9,8%
	Endocardite	8	4,4%
	Disfunção da válvula protésica	0	0,0%
	Outros	6	3,3%
	Procedimentos concomitantes ³	Nenhum	141
Enxerto de bypass da artéria coronária		21	11,4%
Miotomia		10	5,4%
Reparação mitral		5	2,7%
Reparação ou substituição aórtica		4	2,2%
Reparação da tricúspide		1	0,5%
Ponte muscular		1	0,5%
Substituição da tricúspide		0	0,0%
Explante do anel de anuloplastia		0	0,0%
Procedimento do "labirinto"		0	0,0%
Encerramento do apêndice auricular		0	0,0%
Reparação de aneurisma ventricular		0	0,0%
Outros		0	0,0%
Condições pré-existentes ³		Hipertensão sistémica	90
	Hiperlipidemia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%
	Doença da artéria coronária	42	22,8%
	Diabetes Mellitus	33	17,9%
	Arritmias auriculares	25	13,6%
	Disfunção ventricular esquerda	23	12,5%
	Insuficiência cardíaca congestiva	22	12,0%
	Enfarte do miocárdio	12	6,5%
	Acidente vascular cerebral	10	5,4%
	Doença da artéria carótida	7	3,8%
	Endocardite	4	2,2%
	Cardiomiopatia	3	1,6%
	Implante de pacemaker	2	1,1%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	1	0,5%
	Substituição anterior da válvula aórtica	1	0,5%
	Substituição anterior da válvula mitral	0	0,0%
	Outros	27	14,8%
	Tamanho da válvula	19 mm	17
21 mm		35	19,0%
23 mm		70	38,0%
25 mm		38	20,6%
27/29 mm		24	13,0%

Dados demográficos operatórios dos doentes submetidos ao procedimento mitral

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229
Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Variável	Categoria ¹	N	% (n/N) ²
Etiologia ³	Reumático	86	37,6%
	Degenerativo	62	27,1%
	Calcificação	36	15,7%
	Endocardite	16	7,0%
	Disfunção da válvula protésica	6	2,6%
	Congénito	4	1,8%
	Outros	38	16,6%
	Procedimentos concomitantes ³	Nenhum	130
Enxerto de bypass da artéria coronária		44	19,2%
Reparação da tricúspide		22	9,6%
Encerramento do apêndice auricular		12	5,2%
Reparação mitral		12	5,2%
Procedimento do "labirinto"		12	5,2%
Encerramento de defeito septal		8	3,5%
Reparação de aneurisma ventricular		3	1,3%
Muscularização		2	0,9%
Substituição da tricúspide		1	0,4%
Explante do anel de anuloplastia		1	0,4%
Condições pré-existentes ³		Arritmias auriculares	137
	Hipertensão pulmonar	108	46,8%
	Hipertensão sistémica	88	38,1%
	Hiperlipidemia	88	38,1%
	Insuficiência cardíaca congestiva	80	34,6%
	Outros	77	33,3%
	Doença da artéria coronária	67	29,0%
	Tabagismo	64	27,7%
	Disfunção ventricular esquerda	47	20,4%
	Acidente vascular cerebral	43	18,6%
	Diabetes Mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Enfarte do miocárdio	30	13,0%
	Hipertiroidismo	27	11,7%
	Doença pulmonar obstrutiva crónica	25	10,8%
	Endocardite	18	7,8%
	Úlcera gastrointestinal	18	7,8%
Tamanho da válvula	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%
	Insuficiência renal crónica	13	5,6%
	Doença da artéria carótida	12	5,2%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	10	4,4%
	Cancro	10	4,4%
Substituição anterior da válvula mitral	9	3,9%	
Cardiomiopatia	8	3,5%	
Implante de pacemaker	6	2,6%	

Notas:

1. Ordenado por frequência de ocorrência, excepto em relação ao tamanho da válvula.
2. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
3. Pode ser mais de um por doente.

Tabela 7: Número submetido a implante e anos por tamanho da válvula**Número de doentes submetidos a implante aórtico e número de doentes-anos por tamanho da válvula**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

	Números por tamanho da válvula					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Número de doentes implantados	17	35	70	38	24	184
Número de doentes-anos	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Número de doentes submetidos a implante mitral e número de doentes-anos por tamanho da válvula

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

	Números por tamanho da válvula				Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Número de doentes implantados	33	131	65		229
Número de doentes-anos	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabela 8: Resultados de eficácia da válvula**Resultados de eficácia aórtica, Classificação funcional da New York Heart (NYHA)¹**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Classe NYHA	Avaliação pré-operatória (Nd = 184)		Avaliações pós-operatórias					
			1 ano (10-14 meses) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 anos (22-26 meses) (Nf = 66, Nd = 66)		3 anos (34-38 meses) (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
Indeterminado ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Em falta ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Nf = número de pacientes acompanhados (reproduzido do Gráfico 1); Nd = número de pacientes dos quais os dados NYHA foram coletados (sem incluir ausentes).
- n = número de doentes em cada categoria.
- "Indeterminado" significa que foram recolhidos dados mas que não foi possível determinar a Classe durante o exame
- "Em falta" refere-se à diferença entre o número de doentes seguidos, Nf, e o número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA, Nd.

Resultados de eficácia mitral, Classificação funcional da New York Heart (NYHA)¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Classe NYHA	Avaliação pré-operatória (Nd = 229)		Avaliações pós-operatórias					
			1 ano (10-14 meses) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 anos (22-26 meses) (Nf = 74, Nd = 69)		3 anos (34-38 meses) (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
Indeterminado ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Em falta ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Nf = número de pacientes acompanhados (reproduzido do Gráfico 1); Nd = número de pacientes dos quais os dados NYHA foram coletados (sem incluir ausentes).
- n = número de doentes em cada categoria.
- "Indeterminado" significa que foram recolhidos dados mas que não foi possível determinar a Classe durante o exame
- "Em falta" refere-se à diferença entre o número de doentes seguidos, Nf, e o número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA, Nd.

Tabela 9: Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos

Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos aórticos¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Parâmetro hemodinâmico	Resultados por tamanho da válvula									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Fase inicial pós-cirurgia (< 30 dias), N_i = 184										
Gradiente médio ³	N _d = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Média ± DP	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Mín, máx	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
AEO ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Média ± DP	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Mín, máx	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitação 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%
• Indisponível	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 ano pós-cirurgia, N_i = 138										
Gradiente médio	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Média ± DP	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Mín, máx	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
AEO	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Média ± DP	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Mín, máx	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitação	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%
• Indisponível	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 ano pós-cirurgia, N_i = 103 (total de 2 anos (66) e 3 anos (37) de seguimento)										
Gradiente médio	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Média ± DP	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Mín, máx	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
AEO	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Média ± DP	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Mín, máx	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitação	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%
• Indisponível	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Notas:

- As avaliações hemodinâmicas foram realizadas utilizando ecocardiografia transtorácica (ETT) e em alguns casos, ecocardiografia transesofágica (ETE). Os dados incluem resultados de dupla substituição valvular.
- N_i = número de pacientes acompanhados (reproduzido do Gráfico 1).
- O gradiente médio representa a queda de pressão medida, em mmHg, em toda a válvula.
- N_d = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados hemodinâmicos.
- AEO = área efectiva do orifício medida em cm².
- A regurgitação representa o refluxo valvular do sangue devido a fuga normal e a fuga perivalvular; 0 = nenhum, 1+ = ligeiro, 2+ = moderado, 3+ = moderado/grave, 4+ = grave.
- n = número de doentes em cada categoria.

Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos mitrais¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229
Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Parâmetro hemodinâmico	Resultados por tamanho da válvula					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Fase inicial pós-cirurgia (< 30 dias), N_i = 216						
Gradiente médio ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Média ± DP	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Mín, máx	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
AEO ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
• Média ± DP	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Mín, máx	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitação 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%
• Indisponível	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 ano pós-cirurgia, N_i = 134						
Gradiente médio	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Média ± DP	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Mín, máx	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
AEO	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
• Média ± DP	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Mín, máx	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitação	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%
• Indisponível	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabela 10: Características pré-operatórias dos grupos de teste e controlo para o grupo de SVA de alto risco

Classe/Teste	Teste (n=185)	Controlo (n=190)	Valor de p
Características patológicas da válvula (etiologia)			
Reumático	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcificação	121 (65)	130 (68)	0,61
Congénito	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardite	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativo/Mixomatoso	31 (17)	32 (17)	0,89
Disfunção da prótese valvular	8 (4)	9 (5)	0,79
Lesão valvular			0,24
Estenose	95 (51)	97 (51)	
Regurgitação	46 (25)	34 (18)	
Mista	39 (21)	54 (28)	
Classe NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Desconhecida	16 (9)	14 (7)	
Factores de risco clínico			
Fibrilhação auricular	3 (2)	11 (6)	0,06
Fracção de ejeção < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Terapêutica com estrogénio	4 (2)	2 (1)	0,66
Diâmetro auricular esquerdo > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Eventos neurológicos	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrastes ecocardiográficos espontâneos	0 (0)	2 (1)	0,46
Aneurisma ventricular	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Testes laboratoriais anormais			
Actividade da AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Actividade do factor VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutação do factor V de Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Actividade da proteína C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutação da protrombina	4 (2)	3 (2)	0,96
Actividade da proteína S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inibição de P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxano urinário	84 (45)	69 (36)	0,09

Dados apresentados como n (%). Taxas de incidência por etiologia da doença e comparação de grupos de teste e controlo utilizando um teste qui-quadrado de significância (incluindo correcção de Yates para continuidade para amostra de tamanho pequeno). SVA, Substituição da válvula aórtica; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombina III. Todos os valores p são testes das proporções, excepto a lesão valvular e as distribuições de classe da NYHA que são testes de qui-quadrado das distribuições.

Tabela 11: Taxas de eventos adversos linearizados tardios, pós-aleatorização, para o grupo de SVA de alto risco

Evento	Controlo (doente-ano=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Teste (doente-ano=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Taxa (%/doente-ano)	N	Taxa (%/doente-ano)
Hemorragia major	34	3,87	12	1,57
Hemorragia cerebral	4	0,46	1	0,13
Hemorragia minor	35	3,98	9	1,17
Hemorragia total	69	7,85	21	2,74
AVC isquémico	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
Evento neurológico TE	14	1,59	17	2,22
TE periférico	1	0,11	4	0,52
TE Total	15	1,70	21	2,74
Trombose valvular	2	0,23	2	0,26
Hemorragia major, TE e trombose valvular	51	5,80	35	4,57
Parâmetro de avaliação primário composto	86	9,79	44	5,74
Morte súbita	3	0,34	3	0,39
Morte relacionada com a válvula	3	0,34	2	0,26
Mortalidade total	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolismo; Parâmetro de avaliação primário composto = Composto de hemorragia total, evento neurológico TE, TE periférico e trombose valvular

Tabela 12: Análises de não inferioridade

Complicações das categorias	Contagem de eventos - controlo	Taxa (%/doente-ano)	Contagem de eventos - tratamento	Taxa (%/doente-ano)	Diferença (Tratamento-Controlo)	IC de 95% da Diferença [1]	Indicador de não inferioridade (1,5% MI) [2]
Total doentes-anos	878,6		766,2				
Parâmetro de avaliação primário compósito	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 - 1,32	Não inferior
Hemorragia major, TE, trombose valvular	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 - 0,98	Não inferior

Parâmetro de avaliação primário compósito = Compósito de hemorragia total, evento neurológico TE e trombose valvular; TE = Tromboembolismo; IC = Intervalo de confiança; MI = Margem de inferioridade; [1] Os valores de IC são calculados utilizando o teste de distribuição de Poisson. [2] A não inferioridade é calculada sob a hipótese nula de Taxa de tratamento - Controlo $\leq 1,5\%$. Consistente com a Directriz da FDA de Março de 2010, a não inferioridade é concluída se o limite superior do intervalo de confiança bilateral for inferior a 1,5%

Tabela 13: Análises dos critérios de desempenho objectivos para o grupo de tratamento














Complicações das categorias	Contagem de eventos	Taxa (%/doente-ano)	Limite superior unilateral do IC de 95%	Taxa CDO da FDA (2* Taxa CDO)	Valor p [1]
Total doentes-anos	766,2				
Tromboembolismo	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombose valvular	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hemorragia major ou minor	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Hemorragia major	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

IC = Intervalo de confiança

[1] Os valores de IC são calculados utilizando o teste de distribuição de Poisson, a regressão de Poisson com um logaritmo de compensação (offset) para o tempo de seguimento total.

Os valores p representam testes sobre a hipótese nula de Taxa de tratamento $\geq 2X$ Taxa CDO da FDA utilizando valores de 1993.

Tabela 14: Definições

	REPRESENTANTE AUTORIZADO NA COMUNIDADE EUROPEIA		NÃO USE SE A EMBALAGEM ESTIVER DANIFICADA
	FABRICANTE		NÃO REUTILIZAR
	CONSULTE AS INSTRUÇÕES DE USO		USAR POR
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	CONSULTE AS INSTRUÇÕES DE USO		NÚMERO DE SÉRIE
	NÚMERO DO CATÁLOGO		DATA DE FABRICAÇÃO
	ESTERILIZADO A VAPOR		NÃO REESTERILIZAR
	RM CONDICIONAL		

PRÓTESE VALVULAR CARDÍACA ON-X®

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Válvula Cardíaca Mitral On-X® com Anel de Sutura Estandarizado

Válvula Cardíaca Mitral On-X® com Anel de Sutura Conform-X®

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Estandarizado e Suporte com Extensão

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Conform-X® e Suporte com Extensão

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Anatômico e Suporte com Extensão

Pode encontrar a revisão atual de todas as instruções de utilização da On-X LTI em:
<http://www.onxlti.com/ifu>

ÍNDICE

PRÓTESE VALVULAR CARDÍACA ON-X®	483
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO	485
1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO	485
2. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO	485
3. CONTRAINDICAÇÕES	485
4. AVISOS E PRECAUÇÕES	486
4.1 AVISOS	486
4.2 PRECAUÇÕES	486
5. POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS	486
6. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO	486
6.1 POPULAÇÃO ESPECÍFICA DE DOENTES	486
7. ACONSELHAMENTO DO DOENTE	487
8. MODO DE FORNECIMENTO	487
8.1 MODELOS E TAMANHOS DISPONÍVEIS	487
8.2 EMBALAGEM	487
8.3 ARMAZENAMENTO	488
8.4 ACESSÓRIOS	488
8.5 LIMPEZA E ESTERILIZAÇÃO DOS ACESSÓRIOS	489
9. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO	489
9.1 FORMAÇÃO DO MÉDICO	489
9.2 ESTERILIZAÇÃO E REESTERILIZAÇÃO	489
9.3 INSTRUÇÕES DE MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO	489
9.4 IMPLANTAÇÃO DO DISPOSITIVO	491
9.5 TÉCNICAS DE SUTURA	492
9.6 AVALIAÇÃO DO MOVIMENTO DOS FOLHETOS E ROTAÇÃO DA VÁLVULA	493
9.7 ORIENTAÇÃO DA VÁLVULA	493
10. INFORMAÇÕES DO PÓS-OPERATÓRIO	493
10.1 COMPATIBILIDADE COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)	493
10.2 DEVOLUÇÃO DE PRODUTOS	494
11. INFORMAÇÕES DO DOENTE	494
11.1 REGISTO DO DOENTE	494
11.2 CARTÃO DE REGISTO DO DOENTE	494
11.3 FOLHETO DE INFORMAÇÕES DO DOENTE	494
12. EXONERAÇÃO DE GARANTIAS	494
ANEXO A	495
1. EVENTOS ADVERSOS	495
1.1 EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS	495
2. ESTUDOS CLÍNICOS	495
2.1 ESTUDOS PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO	495
2.2 ESTUDO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE ANTICOAGULAÇÃO MAIS BAIXA VISADA	495

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Perfis Aórtico e Mitral	485
Figura 2: Suportes de válvula aórtica e mitral	487
Figura 3a: Instrumento de medição e instrumento de medição de réplica	488
Figura 3b: Instrumento de medição	488
Figura 4: Pega do instrumento	489
Figura 5: Rotador	489
Figura 6: Sonda para folhetos	489
Figura 7a. Tampa exterior de desenroscar	490
Figura 7b. Retirar pela aba de puxar... ..	490
Figura 7c. ...ou inverter no campo estéril	490
Figura 8a. Tampa exterior de descolar	490
Figura 8b. Retirar pela aba de puxar.....	490
Figura 8c. ...ou inverter no campo estéril	490
Figura 9. Abertura do recipiente exterior.....	491
Figura 10. Inserção da pega do instrumento.....	491
Figura 11. Instrumentos de medição de réplica aórtica verificam a válvula aórtica	491
Figura 12. Posicionamento da válvula supra-anular.....	492
Figura 13. Secções transversais do anel de sutura	492
Figura 14. Remoção do suporte da válvula	492
Figura 15. Inserção do rotador da válvula	493
Figura 16. Eixo central da válvula mitral posicionado antianatomicamente....	493
Figura 17. Distribuições da INR	497

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Seguimento dos doentes ao longo do tempo.....	499
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Especificações da válvula On-X (milímetros).....	487
Tabela 2: Seleções de instrumento de medição.....	488
Tabela 3: Taxas de eventos adversos observados na substituição aórtica ..	499
Tabela 4: Taxas de eventos adversos observados na substituição mitral	500
Tabela 5: Dados demográficos pré-operatórios dos doentes.....	500
Tabela 6: Dados demográficos operatórios	501
Tabela 7: Número submetido a implante e anos por tamanho da válvula...	502
Tabela 8: Resultados de eficácia da válvula.....	502
Tabela 9: Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos.....	503
Tabela 10: Características pré-operatórias dos grupos de teste e controlo para o grupo de SVA de alto risco	504
Tabela 11: Taxas linearizadas de eventos adversos tardios, pós-aleatorização, para o grupo de SVA de alto risco	504
Tabela 12: Análises de não inferioridade	505
Tabela 13: Análises dos critérios de desempenho objetivos para o grupo de tratamento	505
Tabela 14: Definições	506

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

ATENÇÃO: a lei federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo a médicos ou por indicação de um médico.

1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

A Prótese Valvular Cardíaca On-X® (Figura 1) é uma válvula cardíaca mecânica de duplo folheto, que consiste numa estrutura com um orifício e dois folhetos. A área de afluxo do orifício possui uma entrada alargada concebida para reduzir a turbulência do fluxo e o rebordo de efluxo é constituído por proteções dos folhetos que visam protegê-los quando se encontram na posição fechada. Os folhetos rodam em redor de abas localizadas dentro da circunferência interna do anel do orifício. Na posição fechada, cada folheto forma um ângulo nominal de 40° relativamente ao plano do orifício. Na posição aberta, o plano de cada folheto forma um ângulo nominal de 90° relativamente ao plano do orifício. Os folhetos possuem um arco de deslocamento de 50° até à posição fechada.

O orifício é composto por substrato de grafite revestido com Carbono On-X®, uma forma pura e não ligada de carbono pirolítico. Os folhetos são compostos por Carbono On-X® depositado em substrato de grafite impregnado com tungsténio a 10% do seu peso para conferir radiopacidade.

O anel de sutura é elaborado a partir de tecido de politetrafluoretileno (PTFE) fixado no orifício utilizando anéis de retenção em titânio e material de sutura 5-0. Esta forma de fixação do anel de sutura ao orifício permite a rotação do anel de sutura in situ durante a implantação. São facultadas marcas de referência de orientação no anel de sutura para orientação da válvula.

A Prótese Valvular Cardíaca On-X® está disponível em 3 configurações aórticas e 2 configurações mitrais do anel de sutura. Todas as configurações aórticas estão disponíveis no tamanho de 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. O anel de sutura mitral estandardizado está disponível no tamanho de 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, enquanto que o anel de sutura mitral Conform-X® apenas está disponível no tamanho de 25/33 mm.

As válvulas aórticas, tamanho de 19 mm a 25 mm, estão indicadas para a posição intra/supra-anular do anel de sutura, enquanto que a válvula de 27/29 mm está indicada para a posição intra-anular do anel de sutura. Todos os tamanhos de válvulas mitrais estão indicados para a posição supra-anular do anel de sutura.

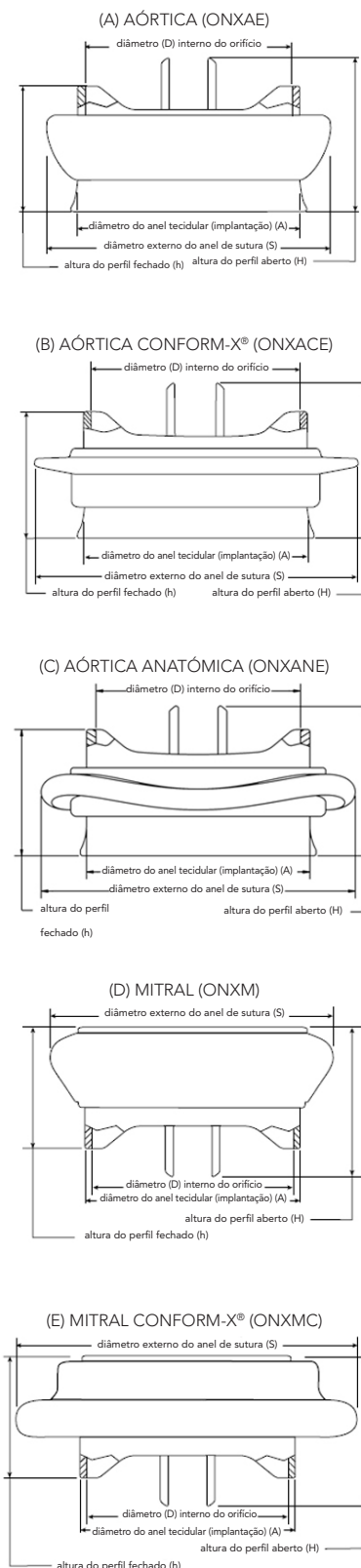
2. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é indicada para substituição de válvulas cardíacas - nativas ou protésicas - doentes, danificadas ou com problemas de funcionamento, nas posições aórtica e mitral.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é contraindicada em doentes com intolerância à terapêutica com anticoagulantes.

Figura 1: Perfis Aórtico e Mitral
(Consultar as dimensões correspondentes na Tabela 1)



4. AVISOS E PRECAUÇÕES

4.1 Avisos

APENAS PARA UTILIZAÇÃO ÚNICA.

NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se:

- a prótese tiver sofrido uma queda, tiver sido danificada ou alvo de qualquer utilização indevida;
- o prazo de validade tiver expirado;
- o selo de proteção não estiver intacto;
- a etiqueta do número de série não corresponder ao número de série do rótulo do recipiente.

NÃO passe um cateter, instrumento cirúrgico ou eletrodo de estimulação transvenosa através da prótese, dado que esta ação pode causar insuficiência valvular, danos nos folhetos, deslocação dos folhetos, e/ou aprisionamento do cateter/instrumento/eletrodo.

NÃO reesterilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X.

4.2 Precauções

Manuseie a prótese apenas com instrumentos para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Apenas deverão ser utilizados instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI durante a seleção do tamanho da válvula; a utilização de outros instrumentos de medição pode resultar na seleção de uma válvula inadequada.

Evite tocar nas superfícies de carbono da válvula com os dedos enluvados ou com quaisquer instrumentos metálicos ou abrasivos, dado que podem causar danos na superfície da válvula não visíveis a olho nu, podendo conduzir a disfunção estrutural acelerada da válvula, desalojamento dos folhetos ou servir como foco para a formação de trombos.

Evite exercer força excessiva no orifício da válvula ou nos folhetos pois pode danificar a prótese.

5. POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos potencialmente associados à utilização de próteses valvulares cardíacas (por ordem alfabética) incluem, entre outros, os seguintes:

- angina
- arritmia cardíaca
- endocardite
- insuficiência cardíaca
- hemólise
- anemia hemolítica
- hemorragia
- enfarte do miocárdio
- aprisionamento (compressão) dos folhetos da prótese
- disfunção não estrutural da prótese
- tecido fibroso (pannus) em redor da prótese
- fuga perivalvular da prótese
- regurgitação da prótese
- disfunção estrutural da prótese

- trombose causada pela prótese
- acidente vascular cerebral
- tromboembolismo

É possível que estas complicações possam conduzir a:

- nova cirurgia
- explantação
- incapacidade permanente
- morte

Na sequência do seu funcionamento normal, as próteses valvulares cardíacas mecânicas produzem sons audíveis. Em alguns doentes, estes sons podem ser desagradáveis.

Declaração sobre risco de reutilização

De acordo com a Diretiva (UE) 93/42/CEE relativa a dispositivos médicos, anexo I, secção 13.6h, o fabricante do dispositivo tem de fornecer informação sobre os riscos associados à reutilização de um dispositivo destinado a utilização única. Por conseguinte, é fornecida a seguinte declaração:

A prótese valvular cardíaca On-X implantada foi concebida para uma única utilização. Não reutilizar o dispositivo. Para além dos riscos enunciados na secção 5, a reutilização do dispositivo poderá causar complicações durante a intervenção, incluindo danificação do dispositivo, comprometimento da biocompatibilidade do dispositivo e contaminação do dispositivo. A reutilização poderá ter como consequência infeções, lesões graves ou a morte do doente.

6. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Anticoagulação – Deve ser administrada terapêutica anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetária adequada. A seleção de um regime anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetário baseia-se nas necessidades particulares do doente e na situação clínica.

Os doentes com uma válvula On-X na posição da válvula aórtica devem ser mantidos num regime terapêutico anticoagulante a longo prazo com varfarina, devendo alcançar uma relação normalizada internacional (INR) de 2,0 – 3,0 nos primeiros 3 meses após a cirurgia de substituição da válvula, após os quais a INR deve ser reduzida para 1,5 – 2,0. Os doentes com uma válvula On-X na posição da válvula mitral ou em várias posições de válvula devem ser continuamente mantidos com uma INR de 2,5 – 3,5 após a cirurgia de substituição da(s) válvula(s). É igualmente recomendada a adição de uma aspirina diária na dose de 75 a 100 mg para doentes com uma válvula On-X em qualquer posição de válvula, salvo se existir contraindicação para o uso de aspirina.

Estudos mostram que o controlo estável da INR proporciona melhores resultados clínicos e que os doentes devem ser regularmente monitorizados. Recomenda-se o uso de monitorização no domicílio para obter um controlo estável da INR.

6.1 População específica de doentes

A segurança e a eficácia da Prótese Valvular Cardíaca On-X não foram estabelecidas para as seguintes populações específicas por esta não ter sido estudada nestas populações:

- doentes grávidas;
- mães em fase de amamentação;
- doentes com endocardite crónica;
- doentes que necessitam de substituição da válvula pulmonar ou tricúspide.

7. ACONSELHAMENTO DO DOENTE

- Tem de ser fornecido tratamento antibiótico profilático a todos os doentes com próteses valvulares que se submetam a procedimentos dentários ou a outros procedimentos potencialmente bacteriémicos.
- Os doentes necessitam de terapêutica anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetária.
- Os doentes devem ser incentivados a preencher o cartão de identificação do doente fornecido com a válvula e a trazê-lo sempre consigo.

8. MODO DE FORNECIMENTO

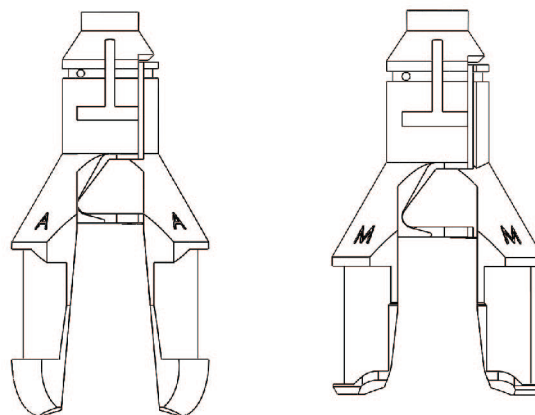
8.1 Modelos e tamanhos disponíveis

A Prótese Valvular Cardíaca On-X está disponível em 3 configurações aórticas e 2 configurações mitrais do anel de sutura. Todas as configurações aórticas estão disponíveis nos tamanhos de 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. O anel de sutura mitral normalizado está disponível nos tamanhos de 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, enquanto que o anel de sutura mitral Conform-X apenas está disponível no tamanho de 25/33 mm.

As válvulas aórticas, tamanho de 19 mm a 25 mm, estão indicadas para a posição intra/supra-anular do anel de sutura, enquanto que a válvula de 27/29 mm está indicada para a posição intra-anular do anel de sutura. Todos os tamanhos de válvulas mitrais estão indicados para a posição supra-anular do anel de sutura.

Figura 2: Suportes de válvula aórtica e mitral

Suporte aórtico com extensão Suporte mitral



As especificações relativas às dimensões e modelos de todos os tamanhos disponíveis da Prótese Valvular Cardíaca On-X são mostradas na Tabela 1 e na Figura 1. O símbolo SZ mm da caixa, dos rótulos do recipiente e do cartão de registo do implante refere-se ao diâmetro, em milímetros, do anel tecidual da válvula.

8.2 Embalagem

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é fornecida em condições estéreis, colocada sobre um suporte, num recipiente de plástico com duplo selo de proteção. A embalagem inclui os seguintes artigos:

- Embalagem exterior
- Cartão de registo do doente
- Recipiente de plástico da válvula
- Cartão de registo do implante
- Suporte de plástico da válvula
- Etiqueta de número de série da válvula
- Instruções de Utilização (folheto ou Cartão de Referência do Sítio da Web)

Tabela 1: Especificações da válvula On-X (milímetros)

Designador do modelo	Tamanho/Tipo	Diâmetro do anel tecidual (implantação) (A)	Diâmetro interno do orifício (D)	Diâmetro externo do anel de sutura (S)	Altura do perfil (fechado) (h)	Altura do perfil (aberto) (H)	Área interna do orifício (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aórtico	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aórtico	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aórtico	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aórtico	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aórtico	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aórtico Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aórtico Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aórtico Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aórtico Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aórtico Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aórtico Anatômico	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aórtico Anatômico	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aórtico Anatômico	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aórtico Anatômico	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aórtico Anatômico	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Não está disponível em todos os mercados ** Não está disponível nos EUA Consultar a Figura 1 para a localização das dimensões medidas. Os valores apresentados são nominais dentro da banda de tolerância.

Os instrumentos para implantação da Prótese Valvular Cardíaca On-X são fornecidos em separado, **NÃO ESTÉREIS**, e devem ser limpos e esterilizados antes da utilização, como descrito na secção 8.5.

8.3 Armazenamento

A data de validade da esterilidade da Prótese Valvular Cardíaca On-X está registada no rótulo da embalagem exterior. Deve ser mantido um controlo de inventário apropriado, para que as próteses com datas de validade anteriores sejam preferencialmente implantadas e a expiração da data seja evitada. Para proteger a válvula, esta deve ser conservada dentro da embalagem exterior até à sua utilização. O ambiente de armazenamento deve ser limpo, fresco e seco.

8.4 Acessórios

A Prótese Valvular Cardíaca On-X foi concebida para ser utilizada apenas com instrumentos On-X da On-XLTI. Os instrumentos, fornecidos em separado, constituem um conjunto que inclui instrumentos de medição, rotadores, uma pega do instrumento e uma sonda para folhetos. Os instrumentos são reutilizáveis.

ATENÇÃO: os instrumentos de medição e as pegas do instrumento têm partes metálicas que podem dobrar-se. A dobragem repetitiva destas partes metálicas pode conduzir a fadiga e fratura. Para evitar a fratura do instrumento durante a utilização, a haste deve ser inspecionada para deteção de rachas na superfície antes e depois de cada dobragem. Se existirem fissuras na superfície devido a fadiga do metal, o instrumento de medição e/ou a pega do instrumento deve ser eliminado e substituído. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para encomendar peças de substituição.

ATENÇÃO: as sondas para folhetos e os rotadores são flexíveis, mas não se destinam a ser dobrados até atingir um estado de deformação permanente.

Instrumento de medição

O instrumento de medição é utilizado para medir o diâmetro resultante do anel tecidual após o anel ser preparado para implantação. O instrumento de medição possui uma haste dobrável em cada extremidade. Os instrumentos de medição são cilíndricos para as válvulas com um tamanho entre 19 mm e 25 mm, e cónicos para as válvulas com um tamanho entre 27/29 mm e 31/33 mm (Figuras 3a e 3b). Para facilitar a seleção do instrumento de medição, consulte a Tabela 2.

Instrumentos de medição de réplica

São fornecidos instrumentos de medição de réplica aórtica para todos os tamanhos de válvula aórtica (Figura 3a). Estes moldam o perfil normalizado da válvula aórtica On-X. São utilizados na sequência da medição das configurações de anel de sutura normalizado, Conform-X e anatómico, para assegurar o ajuste da válvula aórtica sem obstrução das artérias coronárias. O molde dos instrumentos de medição

Figura 3a: Instrumento de medição e instrumento de medição de réplica

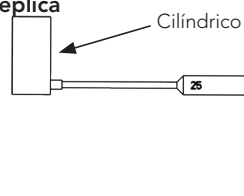


Figura 3b: Instrumento de medição

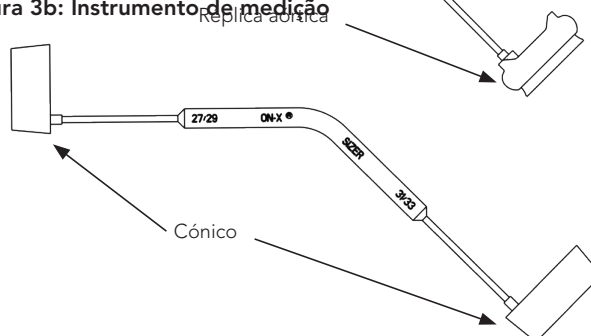


Tabela 2: Seleções de instrumento de medição

Tamanho	Tipo de válvula	Opção de instrumento de medição		Posição do anel de sutura
		Tipo de instrumento de medição	Uso de instrumento de medição de réplica	
19	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29	Aórtico	Cónico	SIM	Intra-anular
19*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29*	Aórtico Conform-X	Cónico	SIM	Intra-anular
19*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29*	Aórtico Anatómico	Cónico	SIM	Intra-anular
23*	Mitral	Cilíndrico	NÃO	Supra-anular
25	Mitral	Cilíndrico	NÃO	Supra-anular
27/29	Mitral	Cónico	NÃO	Supra-anular
31/33	Mitral	Cónico	NÃO	Supra-anular
25/33	Mitral Conform-X	Cilíndrico ou cónico	NÃO	Supra-anular

* Não está disponível em todos os mercados

de réplica aórtica, tamanho 19 a 25, destina-se à moldagem do posicionamento intra/supra-anular. O instrumento de medição de réplica aórtica com o tamanho 27/29 destina-se à moldagem do posicionamento intra-anular.

Pega do instrumento

A pega do instrumento (Figura 4) ajuda a segurar a válvula ou o rotador durante a cirurgia. A pega do instrumento é composta por um cabo, uma haste dobrável e uma ponta.

Rotador

O rotador da válvula (Figura 5) é utilizado na reorientação de uma válvula in situ e pode ser utilizado para verificar a mobilidade dos folhetos. O rotador é constituído por uma cabeça de plástico com uma sonda para folhetos localizada centralmente e uma pega acoplada.

O rotador pode ser utilizado ligado ou não à pega do instrumento. Para fixar o rotador na pega do instrumento, insira a ponta da pega diretamente na ranhura localizada na ponta da pega do rotador. O rotador encaixa no lugar aplicando uma ligeira força de inserção.

Sonda para folhetos

A sonda para folhetos (Figura 6) é uma haste flexível com pontas cónicas. A sonda para folhetos pode ser utilizada para mover suavemente os folhetos, para verificar se estes abrem e fecham à vontade.

Figura 4: Pega do instrumento

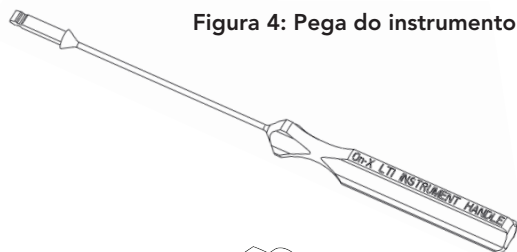


Figura 5: Rotador

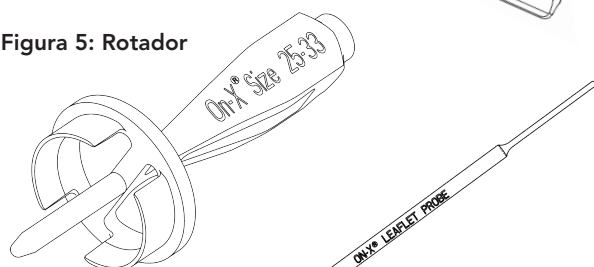


Figura 6: Sonda para folhetos

8.5 Limpeza e esterilização dos acessórios

Os instrumentos para implantação da Prótese Valvular Cardíaca On-X são fornecidos em separado, em condições **NÃO ESTÉREIS**, e têm de ser limpos e esterilizados antes da utilização. Têm de ser utilizados os procedimentos normalizados de limpeza de instrumentos cirúrgicos adotados pelo hospital. Nota: os instrumentos metálicos são feitos de titânio. Os instrumentos plásticos são feitos de polifenilsulfona. Os materiais usados nestes instrumentos conseguem suportar a esterilização por vapor normal e a esterilização por vapor rápida.

AVISO: estes instrumentos **NÃO** são fornecidos estéreis. Têm de ser adequadamente limpos e esterilizados antes de cada utilização.

AVISO: **NÃO** esterilize os instrumentos com qualquer outro método de esterilização para além do vapor. Algumas peças podem ficar danificadas em consequência da utilização de outros métodos de esterilização.

AVISO: o rotador tem de ser removido da pega do instrumento após a utilização e antes da limpeza. É necessário aplicar uma força superior à força de inserção para remover o rotador da pega do instrumento.

9. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

AVISO: **NÃO** utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se:

- a prótese tiver sofrido uma queda, tiver sido danificada ou alvo de qualquer utilização indevida;
- o prazo de validade tiver expirado;
- o selo de proteção não estiver intacto;
- a etiqueta do número de série não corresponder ao número de série do rótulo do recipiente.

9.1 Formação do médico

Não é necessária formação especial para implantar a Prótese Valvular Cardíaca On-X. As técnicas para a implantação desta prótese são semelhantes às utilizadas para qualquer prótese valvular cardíaca mecânica.

9.2 Esterilização e reesterilização

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é fornecida em condições estéreis. Não utilize a válvula se a data de validade da esterilidade tiver expirado ou se, aquando da sua remoção de dentro da embalagem exterior, o recipiente da válvula estiver danificado ou a barreira de esterilidade não estiver intacta. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para providenciar a devolução da válvula e a sua substituição por outra.

AVISO: se, durante a cirurgia, a válvula for retirada do respetivo recipiente mas não for utilizada, não pode ser embalada nem esterilizada novamente. Nesta situação, a válvula tem de ser devolvida à On-XLTI. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente para obter informações antes de proceder à devolução.

AVISO: não reesterilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X.

9.3 Instruções de manuseamento e preparação

ATENÇÃO: manuseie a prótese apenas com instrumentos para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI. Apenas deverão ser utilizados instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI durante a seleção do tamanho da válvula; a utilização de outros instrumentos de medição pode resultar na seleção de uma válvula inadequada.

ATENÇÃO: evite tocar nas superfícies de carbono da válvula com os dedos enluvados ou com quaisquer instrumentos metálicos ou abrasivos, dado que podem causar danos na superfície da válvula não visíveis a olho nu, podendo conduzir a disfunção estrutural acelerada da válvula, desalojamento dos folhetos ou servir como foco para a formação de trombos.

ATENÇÃO: evite exercer força excessiva no orifício da válvula ou nos folhetos pois pode danificar a prótese.

Enfermeiro circulante

1. Verifique a data de validade na embalagem exterior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a data de validade tiver expirado. Se a válvula não tiver sido utilizada, o respetivo recipiente de plástico não estiver danificado e a data de validade da esterilidade tiver expirado, a válvula deve ser devolvida à On-XLTI.

2. Retire o recipiente da válvula e os folhetos informativos de dentro da embalagem exterior. Inspeccione o recipiente para deteção de danos.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se esta sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida. Se detetar qualquer dano, utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

3. Preencha integralmente o cartão de registo do implante, em conformidade com as leis locais e devolva-o à On-XLTI o mais rapidamente possível. Isto permite que o doente seja adicionado à base de dados de rastreio, o que pode ser importante para o envio de notificações futuras relativas à válvula. Entregue o cartão de registo do doente ao doente ou coloque-o no processo do doente.

Desenho da tampa de desenroscar

Figura 7a. Tampa exterior de desenroscar



Figura 7b. Retirar pela aba de puxar...

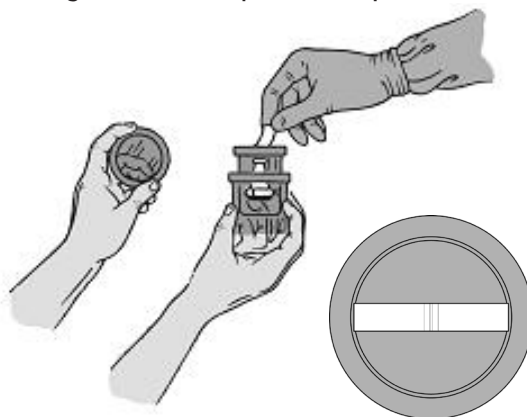
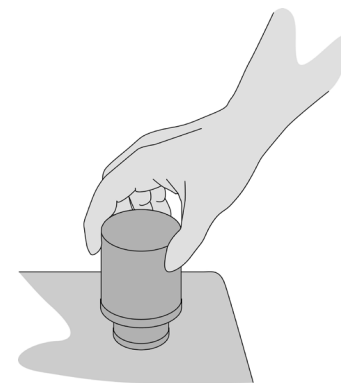


Figura 7c. ...ou inverter no campo estéril



Desenho da tampa de descolar

Figura 8a. Tampa exterior de descolar



Figura 8b. Retirar pela aba de puxar...

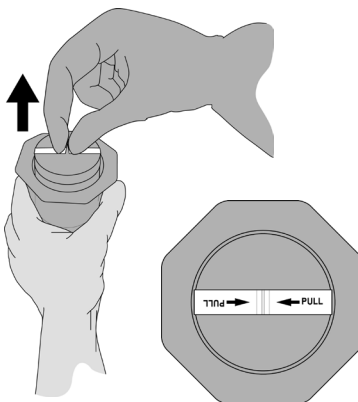
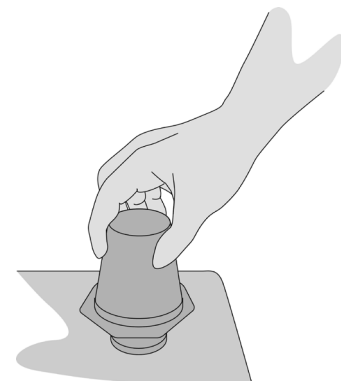


Figura 8c. ...ou inverter no campo estéril



4. Abra o recipiente exterior.

Design da embalagem com tampa exterior de desenroscar: rode a tampa para a esquerda até parar. Em seguida, levante a tampa e retire-a do recipiente (Figura 7a).

Embalagem com tampa destacável Tyvek®: pegue no canto da aba destacável da tampa e puxe em direção ao centro do recipiente (Figura 8a). Continue a descolar até retirar completamente a tampa.

5. O enfermeiro instrumentista pode retirar o recipiente interior estéril de dentro do recipiente exterior levantando cuidadosamente a aba de puxar presa à parte de cima do recipiente interior (Figura 7b ou Figura 8b). O recipiente interior deve ser, posteriormente, colocado na bandeja dos instrumentos. Em alternativa, o recipiente interior pode ser colocado no campo estéril invertendo cuidadosamente o recipiente exterior ligeiramente acima do campo estéril (Figura 7c ou Figura 8c) e permitindo que o recipiente interior deslize para o campo estéril.

Enfermeiro instrumentista/Cirurgião:

1. Verifique o selo de proteção do recipiente interior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se o selo de proteção não estiver intacto. Se o selo de proteção não estiver intacto, utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

- Abra o recipiente interior rodando cuidadosamente a tampa para romper o selo de proteção (Figura 9) e levante a tampa retirando-a da base.
- Pressione a ponta da pega do instrumento contra a ranhura do suporte da válvula, até encaixar firmemente no lugar (Figura 10). Retire cuidadosamente a válvula de dentro do recipiente e desloque a placa do suporte para fora do mesmo.

Com luvas colocadas, segure o anel de sutura com cuidado, usando uma pressão ligeira e rode suavemente a pega do instrumento em qualquer direção. A válvula deve rodar facilmente dentro do anel de sutura. Pare o teste de rotação quando tiver a marca de orientação alinhada com o eixo central.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a válvula não rodar com facilidade. Utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

Figura 9. Abertura do recipiente exterior

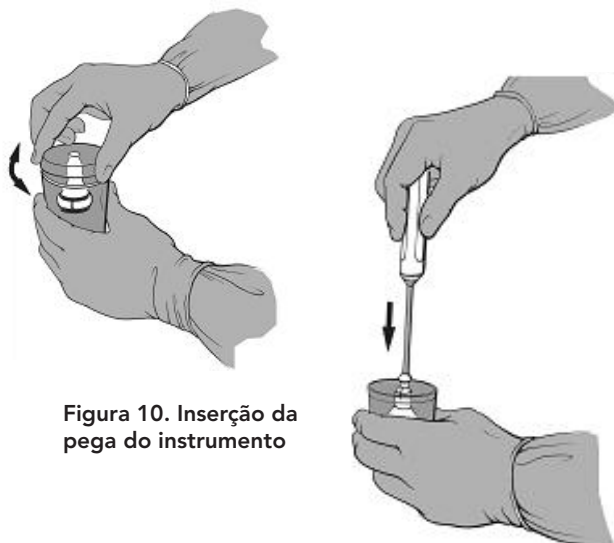


Figura 10. Inserção da pega do instrumento

- Confirme se a etiqueta com o número de série corresponde ao rótulo do recipiente exterior.
- AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a etiqueta com o número de série não corresponder ao rótulo do recipiente. Utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.**
- Retire a etiqueta do número de série cortando a sutura que a prende à válvula. Se o desejar, a etiqueta pode ser utilizada para verificar a esterilidade através de técnicas de cultura normalizadas, imediatamente após a sua remoção.
 - A válvula está, agora, pronta para a implantação. Para facilitar o posicionamento durante a implantação, a haste da pega do instrumento pode ser dobrada segurando nas extremidades da pega e da haste e, em seguida, dobrando-as. Evite segurar na válvula.

AVISO: NÃO utilize a válvula para exercer pressão ao dobrar a pega do instrumento. Isto pode danificar a válvula e conduzir a falha mecânica.

9.4 Implantação do dispositivo

AVISO: todos os instrumentos acessórios têm de ser limpos e esterilizados antes da utilização, de acordo com as instruções dos instrumentos.

Medição

Use apenas instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X quando medir o anel. Os instrumentos de medição apresentam extremidades cilíndricas, cónicas e de réplica aórtica. Consulte a Tabela 2 para facilitar a seleção do instrumento de medição.

Os instrumentos de medição cilíndricos correspondem aos tamanhos de válvula entre 19 mm e 25 mm. Os instrumentos de medição cónicos correspondem aos tamanhos de válvula entre 27/29 mm e 31/33 mm. Estes tipos de instrumentos de medição podem ser utilizados para válvulas aórticas e mitrais.

O tamanho correto da válvula é determinado obtendo um ajuste confortável, não apertado, do instrumento de medição dentro do anel. Quando se estabelece o ajuste confortável, o tamanho de válvula correspondente é indicado pela identificação presente no instrumento de medição. Podem ser utilizadas Próteses Valvulares Cardíacas Mitrais On-X Conform-X quando se obtém um ajuste confortável entre o tamanho 25 e o tamanho 33.

Os instrumentos de medição de réplica aórtica são fornecidos para todos os tamanhos de válvula aórtica. Para os tamanhos de válvulas aórticas entre 19 mm e 25 mm, são usados instrumentos de medição de réplica aórtica para verificar se a válvula aórtica pode assentar devidamente no anel e se as artérias coronárias permanecem desobstruídas. As válvulas aórticas com tamanhos entre 19 mm e 25 mm com configurações de anel de sutura normalizados, Conform-X e anatómico, são concebidas para se ajustarem dentro do anel aquando do implante, de modo a que a película de carbono exposta assente sobre o anel e o anel de sutura seja intra/supra-anular (Figura 11).

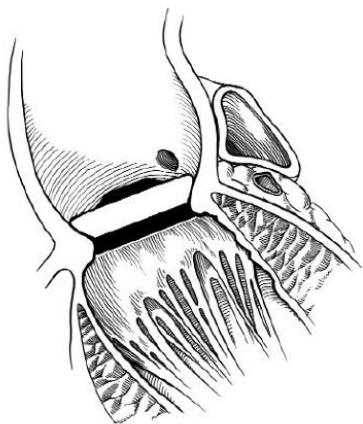
AVISO: NÃO meça o anel de sutura da válvula aórtica com tamanho entre 19 mm e 25 mm para ajustamento dentro do anel.

As válvulas aórticas de 27/29 mm, com configurações de anel de sutura normalizado, Conform-X e anatómico, são concebidas para colocação numa posição intra-anular e possuem um instrumento de medição de réplica para simular esta colocação.

Todas as válvulas mitrais, incluindo a Prótese Valvular Cardíaca Mitral On-X Conform-X, destinam-se a colocação numa posição supra-anular (Figura 12).

ATENÇÃO: evite selecionar uma válvula maior, dado que pode originar interferência com a função da válvula.

Figura 11. Instrumentos de medição de réplica aórtica verificam a válvula aórtica



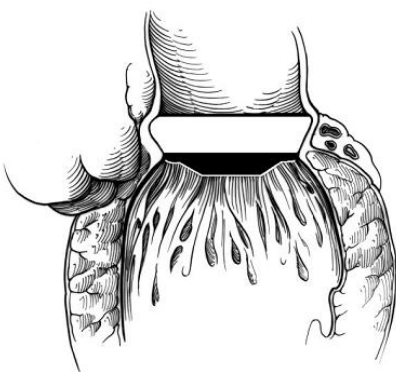
9.5 Técnicas de sutura

As técnicas de sutura variam de acordo com as preferências do cirurgião que procede à implantação e à condição do doente. A válvula aórtica foi concebida para ter o anel tecidual adjacente à entrada do orifício. O consenso geral entre os cirurgiões é de que a técnica de sutura de colchoeiro sem eversão, interrompida, com ou sem compressas, proporciona a melhor conformação do anel da válvula à superfície exterior da película de entrada.

As válvulas mitrais têm sido normalmente implantadas utilizando uma técnica de sutura de colchoeiro em eversão, com ou sem compressas, embora as técnicas de sutura contínua sem eversão também tenham sido usadas com sucesso.

ATENÇÃO: ao colocar a válvula, certifique-se de que nenhum material de sutura nem nenhuma estruturas anatómicas interferem com o movimento dos folhetos. A capacidade de rotação da válvula pode ser útil para evitar patologia residual anormal que possa interferir com o movimento dos folhetos.

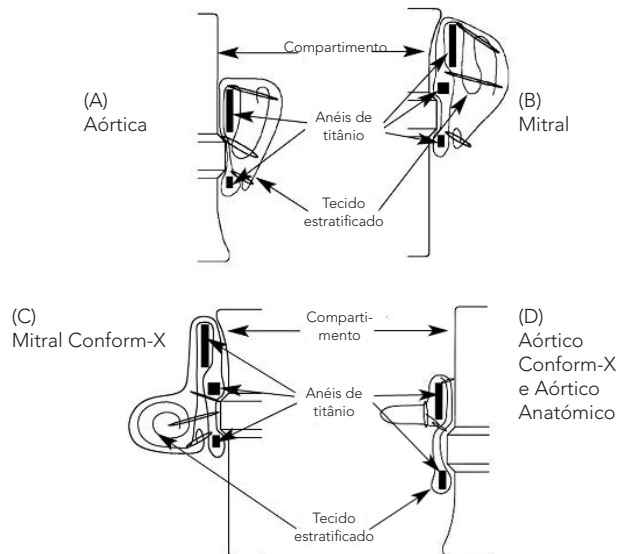
Figura 12. Posicionamento da válvula supra-anular



As suturas devem passar através do ponto central do anel de sutura. Isto permite que o anel de sutura permaneça flexível e ajustado ao anel. Também evita que a agulha de sutura entre em contacto com os anéis de titânio que se encontram dentro do anel de sutura (Figura 13). As marcas de orientação no anel de sutura podem ser usadas para auxiliar no posicionamento da sutura.

ATENÇÃO: no caso do anel de sutura anatómico, as suturas das três comissuras da válvula têm de corresponder às três marcas de orientação do anel de sutura.

Figura 13. Secções transversais do anel de sutura

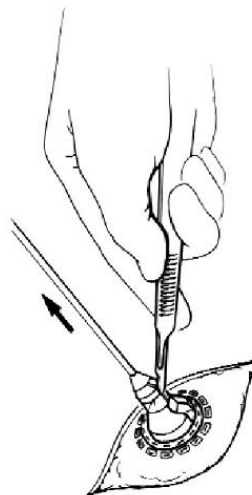


Quando todas as suturas tiverem sido efetuadas, a válvula é introduzida no anel e as suturas são apertadas. No caso das válvulas aórticas, sugere-se que os 3 primeiros nós sejam atados equidistantes entre si e a meio caminho entre as comissuras, de modo a estabilizar a válvula no anel. O suporte é removido da válvula cortando cuidadosamente a sutura de retenção como mostrado na Figura 14 e, em seguida, elevando suavemente o suporte da válvula com a pega e removendo-o.

AVISO: uma vez removido, NÃO tente reinserir o suporte da válvula na válvula. As válvulas aórticas e mitrais utilizam suportes de válvula unidirecionais específicos para cada tipo de válvula. (Figura 2.)

ATENÇÃO: os nós de sutura devem ser curtos para evitar qualquer potencial interferência com o movimento dos folhetos.

Figura 14. Remoção do suporte da válvula



9.6 Avaliação do movimento dos folhetos e rotação da válvula

Teste do movimento dos folhetos

Uma vez colocada a válvula, deve testar-se se os folhetos se movem livremente. Para testar a mobilidade dos folhetos, use a sonda do rotador ou a sonda para folhetos para os mover cuidadosamente e verificar se estes abrem e fecham livremente.

AVISO: teste a mobilidade dos folhetos apenas com a sonda para folhetos On-X da On-XLTI ou com a sonda para folhetos localizada na extremidade do rotador.

Rotação

Se os folhetos não se moverem livremente, rode cuidadosamente a válvula em qualquer direção até esta alcançar uma posição em que não haja interferência com os folhetos.

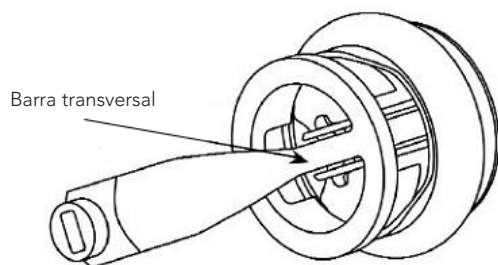
ATENÇÃO: não tente rodar a válvula se encontrar resistência significativa à rotação. A força de torção necessária para rodar a válvula in situ deve ser igual à necessária para testar a rotação antes da implantação. Se for evidente que é necessária uma maior força de torção para rodar, suspenda a tentativa de rotação. Se a rotação for necessária e não puder ser realizada, remova a válvula.

O rotador pode ser utilizado ligado ou não à pega do instrumento. Conforme necessário, ligue a pega do instrumento ao rotador, inserindo a ponta da pega na ranhura localizada na ponta da pega do rotador até encaixar firmemente no lugar.

AVISO: utilize apenas o rotador On-X da On-XLTI para rodar a válvula in situ. Utilize apenas o rotador da medida correspondente. A utilização de um rotador com a medida errada pode danificar a válvula.

Com a sonda para folhetos do rotador entre os folhetos e a barra transversal alinhada com o eixo central dos folhetos da válvula, insira cuidadosamente o rotador da válvula até encaixar facilmente no lugar (Figura 15).

Figura 15. Inserção do rotador da válvula



ATENÇÃO: não deverá encontrar resistência ao inserir o rotador. Se encontrar resistência, pare, remova e realinhe o rotador antes de tentar inseri-lo novamente.

Volte a testar o movimento dos folhetos após a rotação. Se os folhetos não puderem mover-se livremente, remova a válvula.

9.7 Orientação da válvula

Aórtica:

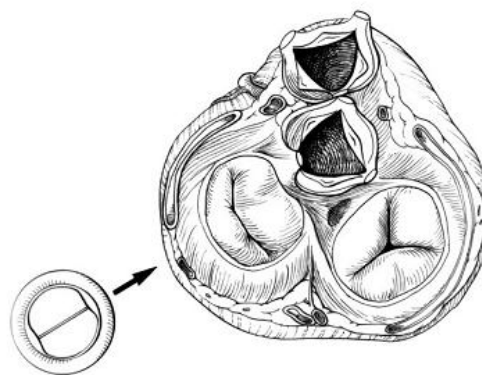
Com base em estudos clínicos, não existe qualquer orientação preferencial para as Próteses Valvulares Cardíacas Aórticas On-X com as configurações de anel de sutura normalizado, Conform-X ou anatômico.

ATENÇÃO: assim que a válvula estiver implantada, confirme visualmente se os óstios coronários estão livres de potenciais interferências.

Mitral:

A literatura sugere que o eixo central da válvula mitral deve ser posicionado antianatomicamente. Consulte a Figura 16.

Figura 16. Eixo central da válvula mitral posicionado antianatomicamente



Mitral normalizado e Conform-X

10. INFORMAÇÕES DO PÓS-OPERATÓRIO

10.1 Compatibilidade com Ressonância Magnética (RM)

*Nota: as seguintes conclusões sobre RM aplicam-se a todos os tamanhos de válvulas cardíacas protésicas e configurações de manga de sutura On-X.

Condicional para RM: 

Foi determinado que a Prótese Valvular Cardíaca On-X e a Prótese Valvular Cardíaca Mitral Conform-X, tamanho 25-33* são seguras no ambiente de RM sob determinadas condições, de acordo com a terminologia especificada pela American Society for Testing and Materials (ASTM) International, designação: 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, Pensilvânia.

Testes não clínicos demonstraram que a Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33, é segura no ambiente de RM sob determinadas condições. Um doente com este dispositivo pode ser examinado em segurança imediatamente após a colocação sob as seguintes condições:

Campo magnético estático:

- Campo magnético estático de 3 tesla ou menos
- Campo magnético de gradiente espacial máximo de 720 gauss/cm ou menos

Aquecimento relacionado com RM:

Em testes não clínicos, a Prótese Valvular Cardíaca On-X e a Prótese Valvular Cardíaca Mitral Conform-X, tamanho 25-33, produziram o seguinte aumento de temperatura durante a RM, por 15 minutos de exame (i.e., por sequência de impulsos) no sistema de RM de 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Alteração máxima da temperatura de +1,6°C.

Por conseguinte, as experiências sobre aquecimento relacionado com a RM para a Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33, a 3 Tesla, utilizando uma bobina de corpo de RF de transmissão/receção num sistema de RM reportaram uma taxa de absorção específica (SAR) média no corpo inteiro de 2,9 W/kg (i.e., associada a um valor médio de 2,7 W/kg no corpo inteiro medido por calorimetria), indicando que a maior parte do calor que ocorreu em associação a estas condições específicas foi igual ou inferior a +1,6°C.

Informações sobre artefactos:

A qualidade das imagens da RM pode ser comprometida se a área de interesse for precisamente a mesma ou uma área relativamente próxima da posição da Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33. Por conseguinte, pode ser necessária a otimização dos parâmetros de imagiologia por RM para compensar a presença deste dispositivo.

Sequência de impulsos	Tamanho da ausência de sinal (2 mm)	Orientação do plano
T1-SE	1090	Paralela
T1-SE	686	Perpendicular
GRE	1478	Paralela
GRE	1014	Perpendicular

10.2 Devolução de produtos

É necessário obter previamente a autorização do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para a devolução de qualquer produto. Para quaisquer questões relacionadas com a válvula ou para obter uma autorização de devolução, queira contactar o Serviço de Apoio ao Cliente.

Licenciado ao abrigo das patentes norte-americanas N.ºs 5.308.361; 5.137.532; 5.545.216; 5.772.694; 5.641.324; 5.908.452; 5.284.676; 5.305.554; 5.328.713, 5.332.337; 5.336.259; 5.514.410; 5.677.061; 6.096.075; N.º de série 09/010.449 autorizado; N.º de série 09/224.816 autorizado; e outras licenças e patentes pendentes.

11. INFORMAÇÕES DO DOENTE**11.1 Registo do doente**

Na embalagem de cada válvula, está incluído um cartão de registo do doente e um cartão de registo do implante. A On-XLTI solicita o preenchimento imediato do cartão de registo do implante e que seja enviada uma cópia do mesmo ao Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI. No caso de implantação de várias válvulas, queira preencher um cartão para cada válvula. A On-XLTI utilizará estes dados para fins de notificação e para ajudar na reposição do stock no hospital. Todas as informações sobre os doentes são estritamente confidenciais e, se permitido por lei, a divulgação de informações que identifiquem o doente pode ser recusada.

11.2 Cartão de registo do doente

É fornecido um cartão de registo do doente juntamente com a prótese. Os doentes devem ser incentivados a preencher o cartão e a trazê-lo sempre consigo.

11.3 Folheto de informações do doente

A On-XLTI disponibilizou um folheto de informações do doente que o médico pode fornecer ao doente, a seu critério, antes da alta hospitalar. Estão disponíveis cópias deste folheto, mediante pedido, junto do representante de vendas da On-XLTI.

12. EXONERAÇÃO DE GARANTIAS

Devido às complicações enunciadas anteriormente, que podem ocorrer com a utilização de qualquer prótese valvular cardíaca, e à possibilidade de danos, também referida anteriormente, a On-XLTI garante apenas que antes, durante e após a implantação, o produto estará em conformidade com as especificações padrão da On-XLTI. Não é concedida qualquer outra garantia pela On-XLTI relativamente à função deste produto em utilização, e a On-XLTI não assume qualquer risco relativo aos resultados de utilização deste produto. Todos os riscos resultantes da utilização deste produto são da responsabilidade do cliente. A On-XLTI declina quaisquer outras garantias relativamente ao produto, expressas ou implícitas, incluindo, entre outras, as relacionadas com a comerciabilidade do produto ou adequação para um determinado fim. A On-XLTI não assume qualquer responsabilidade por perdas, danos ou custos diretos, especiais, indiretos ou acidentais relacionados com a utilização do produto. Nenhuma pessoa tem autoridade para alterar qualquer uma destas condições ou para vincular a On-XLTI a qualquer responsabilidade ou garantia adicional relacionada com a utilização deste produto.

ANEXO A

Informações clínicas conforme exigido pela FDA (EUA)

1. EVENTOS ADVERSOS

No estudo europeu pré-comercialização, foi implantado um total de 184 Próteses Valvulares Cardíacas Aórticas On-X em 184 doentes em 11 centros. O seguimento médio foi de 2,2 anos (variando entre 0 e 4 anos) com um total de 411,8 doentes-anos. 229 válvulas foram implantadas na posição mitral em 229 doentes em 16 centros. O seguimento mitral médio foi de 1,8 anos (variando entre 0 e 4,5 anos) com um total de 417,9 doentes-anos.

Em doentes com patologia aórtica, ocorreu um total de 7 mortes durante o estudo, 2 das quais caracterizadas como relacionadas com a válvula. As causas das mortes relacionadas com válvulas aórticas foram tromboembolismo precoce (1 doente) e morte súbita não esclarecida (1 doente). Em doentes com patologia mitral, ocorreu um total de 18 mortes durante o estudo, 3 das quais caracterizadas como relacionadas com a válvula. As causas das mortes relacionadas com válvulas mitrais foram hemorragia precoce não controlada (1 doente) e morte súbita não esclarecida (2 doentes).

1.1 Eventos adversos observados

As tabelas 3 e 4 contêm os eventos adversos descritos durante os estudos clínicos.

2. ESTUDOS CLÍNICOS

2.1 Estudos pré-comercialização

Os estudos clínicos pré-comercialização com a Prótese Valvular Cardíaca On-X foram concebidos para estudar a segurança e a eficácia da válvula na substituição da válvula aórtica e mitral. Entre os anos de 1996 e 2000, foram incluídos doentes que necessitavam de substituição isolada da válvula aórtica, provenientes de 11 centros, num estudo internacional, multicêntrico, prospetivo, não-aleatorizado com controlos retrospectivos. Entre os anos de 1996 e 2001, foram incluídos doentes que necessitavam de substituição isolada da válvula mitral, provenientes de 16 centros, num estudo internacional, multicêntrico, prospetivo, não-aleatorizado com controlos retrospectivos.

A coorte aórtica incluiu 184 doentes (121 homens, 63 mulheres), com idades entre 20 e 80 anos (média de 60,2 anos). O seguimento cumulativo foi de 411,8 doentes-anos com um seguimento médio de 2,2 anos (DP = 0,8 anos, variação = 0 a 4 anos). A coorte mitral incluiu 229 doentes (86 homens, 143 mulheres), com idades entre 21 e 78 anos (média de 59,2 anos). O seguimento cumulativo foi de 417,9 doentes-anos com um seguimento médio de 1,8 anos (DP = 1,3 anos, variação = 0 a 4,5 anos). As Tabelas 5 e 6 apresentam dados demográficos pré-operatórios e operatórios dos doentes. O Gráfico 1 mostra o número de doentes que recebeu um implante versus a duração do seguimento. A Tabela 7 apresenta informações sobre o implante por tamanho da válvula, incluindo o número de doentes que recebeu um implante e o número de doentes-anos.

Os objetivos de segurança registados nos estudos foram as complicações; as análises sanguíneas foram usadas para confirmar a ausência ou a presença de determinadas complicações. Os resultados de segurança são fornecidos nas Tabelas 3 e 4. Os objetivos da eficácia foram a classificação da New York Heart Association (NYHA) e as avaliações ecocardiográficas. A classificação da NYHA e os dados sanguíneos foram obtidos no ponto temporal pré-operatório, intraoperatório, pós-operatório entre 3 e 6 meses, ao fim de um ano, e anualmente a partir daí. Os dados hemodinâmicos foram obtidos aquando da alta hospitalar e ao fim de um ano. As Tabelas 8 e 9 apresentam os resultados de eficácia.

2.2 Estudo pós-comercialização de anticoagulação mais baixa visada

O ensaio clínico prospetivo aleatorizado de anticoagulação em doentes com válvula On-X (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial - PROACT) foi concebido para avaliar se é seguro e eficaz tratar doentes implantados com a prótese valvular cardíaca On-X com uma terapêutica anticoagulante menos agressiva do que a atualmente recomendada pelas diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ou do American College of Chest Physicians (ACCP) em doentes que receberam uma prótese valvular mecânica de dois folhetos. A primeira coorte a concluir o processo de inclusão e a análise foi usada para comparar a terapêutica anticoagulante padrão com o objetivo da INR de 1,5 a 2,0 em doentes de alto risco que necessitam de substituição da válvula aórtica (SVA).

Desenho do estudo e seleção de doentes

O braço de SVA de alto risco do estudo PROACT foi um ensaio prospetivo, aleatorizado, controlado sem ocultação, que comparou os resultados após SVA com a válvula On-X. Consistiu num ensaio multicêntrico que incluiu 36 centros na América do Norte, dos quais 35 centros estavam localizados nos Estados Unidos e 1 centro no Canadá. Um total de 425 doentes foi recrutado nesta coorte para SVA em doentes com risco elevado de trombose valvular e tromboembolismo. O processo de inclusão teve início em Junho de 2006 e foi encerrado para o grupo de SVA de alto risco em Outubro de 2009. Os dados de seguimento até 1 de Setembro de 2014 estiveram disponíveis para a elaboração deste relatório. Os objetivos primários foram as taxas de trombose valvular, tromboembolismo, hemorragia, nova cirurgia, explantação, mortalidade por todas as causas e relacionada com a válvula, tal como definido pelas diretrizes da Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) para estudos com válvulas. A não inferioridade entre os 2 grupos seria avaliada utilizando o compósito de trombose valvular, tromboembolismo e taxa de hemorragia, e uma margem de não inferioridade de 1,5% (absoluta). A estimativa do tamanho da amostra foi determinada utilizando um teste de proporção unilateral com um erro tipo I de 0,05 e uma capacidade de 80% para testar a hipótese de não inferioridade.

Critérios de inclusão de doentes

Os critérios de inclusão de doentes foram os seguintes:

1. Doentes com uma indicação clínica para SVA isolada
2. Os doentes com as seguintes condições, que os colocam no grupo de "alto risco": fibrilhação auricular crónica, fração de ejeção ventricular esquerda < 30%, aurícula esquerda dilatada > 50 mm de diâmetro, contrastes ecocardiográficos espontâneos na aurícula esquerda, características patológicas vasculares, eventos neurológicos, hipercoagulabilidade (definida abaixo), aneurisma ventricular esquerdo ou direito, ausência de uma resposta plaquetária à aspirina ou ao clopidogrel, e mulheres a receber terapêutica de substituição estrogénica.
3. Foi permitida cirurgia cardíaca concomitante, incluindo enxerto de bypass da artéria coronária, reparação da válvula mitral ou tricúspida, substituição aórtica ascendente e procedimento de "labirinto"
4. Doentes adultos (com pelo menos 18 anos)

Critérios de exclusão de doentes

Os principais critérios de exclusão de doentes foram os seguintes:

1. Substituição da válvula direita
2. Substituição valvular dupla (aórtica e mitral)
3. Doentes com endocardite ativa no momento da implantação
4. Suspeita ou confirmação de evento tromboembólico ou tromboflebite anterior que ocorreu ou desapareceu no último ano antes da inclusão
5. Doentes em estado de emergência

A hipercoagulabilidade nos doentes de SVA foi definida pelas seguintes análises sanguíneas realizadas antes da cirurgia e antes do início da terapêutica com varfarina: resistência de proteína C ativada (mutação do fator V de Leiden), mutação da protrombina, atividade da antitrombina III, atividade da proteína C, atividade da proteína S, atividade do fator VIII e colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. A resistência à aspirina ou ao clopidogrel em doentes com SVA foi definida a partir de resultados de testes laboratoriais: 11-dehidro-tromboxano B2 urinário (mais tarde alterado para tromboxano A2 sanguíneo) no caso da aspirina e inibição de P2Y12 no caso do clopidogrel.

Aleatorização para os grupos de teste e controlo

Todos os doentes receberam regularmente varfarina com uma INR visada de 2,0 a 3,0, juntamente com aspirina na dose diária de 81 mg durante os primeiros 3 meses pós-cirurgia. 90 dias após a cirurgia, foi feita a aleatorização utilizando o algoritmo de aleatorização padrão Mersenne Twister através de um módulo de aleatorização online.

Grupo de teste: nos primeiros 3 meses pós-cirurgia, foi usada varfarina a uma INR visada de 2,0 a 3,0 com 81 mg/dia de aspirina. Após 3 meses, a dose de varfarina foi reduzida para uma INR visada de 1,5 a 2,0, com 81 mg/dia de aspirina.

Grupo de controlo: após a cirurgia, foi usada varfarina a uma INR visada de 2,0 a 3,0 com 81 mg/dia de aspirina ao longo da duração do estudo.

Qualquer doente no grupo de teste que sofresse um evento de tromboembolismo passava a receber terapêutica de anticoagulação padrão (INR, 2,0 - 3,0 juntamente com aspirina 81 mg/dia), embora estes doentes permanecessem no grupo de teste com intenção de tratar.

Objetivos primários

Os objetivos primários incluíram eventos hemorrágicos grandes (major), eventos hemorrágicos menores (minor) ataque isquémico transitório (AIT), AVC isquémico, tromboembolismo periférico, trombose valvular, o compósito destes eventos, nova cirurgia, explantação, mortalidade por todas as causas e relacionada com a válvula.

Objetivos secundários

Os objetivos secundários incluíram endocardite, hemólise, anemia hemolítica, fuga paravalvular, disfunção estrutural e não estrutural, classe funcional pós-operatória da New York Heart Association e hemodinâmica ecocardiográfica (gradiente de pico, gradiente médio, área de orifício efetiva e regurgitação valvular).

Programa de seguimento

Os doentes foram acompanhados através de consultas presenciais nos centros do estudo aos 3 meses, 6 meses e 1 ano após a cirurgia e, em seguida, anualmente entre 2 a 5 anos até um máximo de 8 anos após a cirurgia para acumular os necessários 800 doentes-anos de seguimento exigidos pela FDA. Durante estas consultas, foi realizada eletrocardiografia ou ecocardiografia conforme exigido pelo protocolo e clinicamente indicado. Todos os doentes mantidos na terapêutica com varfarina foram acompanhados por meio de testes semanais de INR no domicílio através de um telefone central ou base de dados online. O período de seguimento terminou a 1 de Setembro de 2014 e foi completado em 98% dos doentes.

Gestão da INR

Todos os doentes receberam um monitor de INR no domicílio aquando da aleatorização. O controlo da INR foi mantido através de testes semanais no domicílio, sendo efetuados ajustes da dose de varfarina pelos centros clínicos para minimizar a variabilidade da INR e maximizar o tempo no intervalo de INR visada. A conformidade com a monitorização no domicílio foi determinada pela frequência dos testes conduzidos mensalmente.

Análise estatística

A estatística descritiva, incluindo a média e o desvio padrão, foi reportada para as medidas numéricas. Os eventos adversos prematuros foram os que ocorreram antes da aleatorização, tendo sido calculados como percentagens. As taxas linearizadas de eventos adversos tardios (pós-aleatorização) em %/doente-ano foram calculadas com base na população de segurança, incluindo todos os doentes

que tinham recebido pelo menos 1 dose do medicamento do estudo. As curvas da tabela de sobrevivência de Kaplan-Meier foram calculadas para os dados do tempo até ao evento, desde o ponto de aleatorização até ao primeiro evento. As análises foram realizadas utilizando o software de estatística Statistical Analysis Systems, versão 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

Entre Junho de 2006 e Outubro de 2009, foram incluídos 425 doentes no braço de SVA de alto risco do ensaio PROACT. Desses 425 doentes, 185 foram aleatorizados 3 meses após a cirurgia para o grupo de teste e 190 foram aleatorizados para o grupo de controlo. O período de seguimento foi em média de 3,82 anos até 1 de Setembro de 2014 (878,6 doentes-anos para o grupo de controlo e 766,2 doentes-anos para o grupo de teste). Os restantes 50 doentes foram retirados do ensaio antes da aleatorização pelos seguintes motivos: morte (n = 8), exclusão por evento adverso de acordo com o protocolo (n = 10), cirurgia diferente ou nenhuma cirurgia realizada (n = 14), abandono pelo doente ou retirada pelo médico (n = 11), exclusão de acordo com critério do protocolo (n = 3), explantação (n = 1) e perda no seguimento (n = 3). A idade média aquando da cirurgia era de $55,8 \pm 12,0$ anos (intervalo, 22 - 85) para o grupo de controlo e de $54,1 \pm 13,0$ anos (intervalo, 20 - 83) para o grupo de teste (p = 0,187). Nos grupos de controlo e de teste, 81% e 80% dos doentes eram homens, respetivamente (p = 0,898).

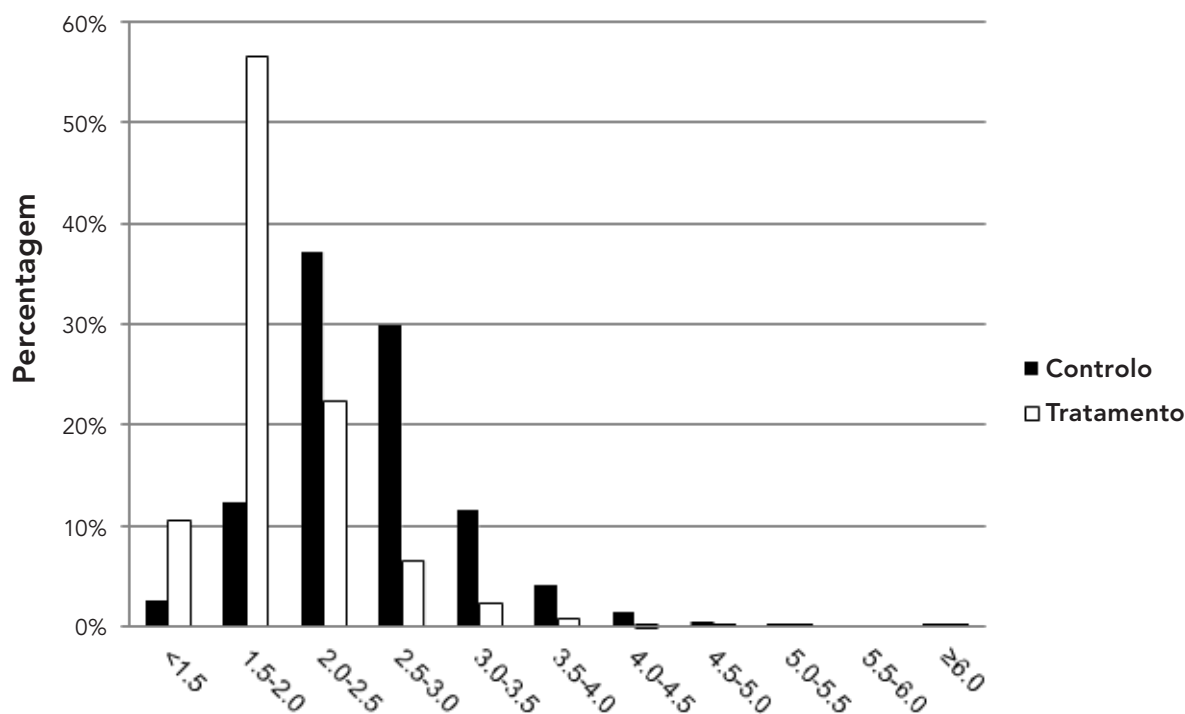
As comparações entre os 2 grupos em termos de características patológicas da válvula nativa, lesão da válvula, classificação funcional pré-operatória da New York Heart Association, fatores de risco clínico e resultados

anormais nos testes laboratoriais são indicadas na Tabela 10. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Os doentes foram considerados minimamente cumpridores se a sua frequência de realização de testes foi de pelo menos duas vezes por mês, aproximadamente duas vezes com mais frequência que a monitorização de INR convencional num consultório médico para doentes em ambulatório. Os doentes foram considerados totalmente cumpridores quando a sua frequência de realização de testes foi de 2 a 3 vezes por mês. A monitorização ideal no domicílio teria resultado num intervalo médio entre testes de 7 dias. No presente estudo, o intervalo médio entre testes foi de 9 dias em ambos os grupos. Mais de 80% dos doentes foram minimamente cumpridores dos procedimentos de monitorização no domicílio, >20% foram idealmente cumpridores e 96% de todos os doentes tentaram realizar pelo menos uma vez o teste no domicílio. Por fim, 4% dos doentes recusaram completamente a monitorização da INR no domicílio e foram monitorizados pelos seus médicos de família em consultas presenciais. A INR média foi de $1,89 \pm 0,49$ (mediana 1,80) para os doentes do grupo de teste (alvo, 1,5 – 2,0) e de $2,50 \pm 0,63$ (mediana 2,40) para os doentes do grupo de controlo (alvo, 2,0 – 3,0).

A Figura 17 mostra a distribuição das medições de INR por grupo, demonstrando que os níveis de INR mais baixos foram mantidos no grupo de teste. A percentagem de medições de INR no intervalo visado foi de 64,1% para o grupo de teste e de 70,4% para o grupo de controlo. A percentagem, dentro do intervalo, para o grupo de teste foi semelhante à do grupo de controlo apesar do intervalo mais pequeno visado. A INR média e mediana esteve dentro do intervalo visado para ambos os grupos. A percentagem de

Figura 17. Distribuições da INR



leituras $>3,0$ ou $<1,5$ foi de 17,3% no grupo de controlo e de 13,5% no grupo de teste, respetivamente.

Os resultados dos eventos do objetivo primário são apresentados na Tabela 11. As taxas linearizadas de eventos tardios mostraram que o grupo de teste apresentou taxas de eventos mais baixas tanto na hemorragia major como na hemorragia minor.

As taxas de eventos trombóticos entre os 2 grupos pareceram ser semelhantes. A diferença nos eventos de hemorragia entre os 2 grupos favoreceu visivelmente o grupo de teste. Além disso, as taxas de mortalidade entre os 2 grupos foram semelhantes; as taxas de outros eventos secundários relacionados com a válvula não indicados na Tabela 11 foram todos $<1\%$ /doentes-anos e também foram semelhantes entre os 2 grupos.

Antes da aleatorização, 4 doentes tinham morrido durante os primeiros 30 dias e outros 4 tinham morrido entre 30 e 90 dias. As primeiras 4 mortes deveram-se a choque cardiogénico, falha de vários órgãos, falha biventricular e descarga ateroembólica conduzindo a insuficiência renal; todas as mortes ocorreram nos 2 dias após a cirurgia. As 4 mortes que ocorreram entre 30 a 90 dias após a cirurgia deveram-se a morte súbita de causa desconhecida, endocardite protésica, hemorragia cerebral e arritmia.

Após a aleatorização, a incidência de morte súbita foi semelhante em ambos os grupos (3 em cada grupo). Ocorreram 3 mortes de causa cardíaca no grupo de controlo e nenhuma no grupo de teste. As mortes relacionadas com a válvula incluíram 2 eventos de hemorragia cerebral e 1 evento de hemorragia gastrointestinal no grupo de controlo e 1 AVC isquémico e 1 evento de hemorragia cerebral no grupo de teste. As restantes mortes tardias foram determinadas por adjudicação independente como não estando relacionadas com a válvula e ocorreram 7 em cada grupo.

Uma avaliação qualitativa das novas cirurgias e das explantações revelou que os tipos e causas das mesmas foram semelhantes entre os 2 grupos. Antes da aleatorização, o procedimento cirúrgico mais comum foi a reexploração da hemorragia perioperatória, que ocorreu 22 vezes (em 5,2% de 425 doentes, ou cerca de metade de todos os eventos hemorrágicos perioperatórios). A inserção de um novo pacemaker no prazo de 14 dias foi o segundo procedimento mais comum e ocorreu em 19 doentes (em 4,5% de 425 doentes). Os outros procedimentos prematuros deveram-se a hemorragia gastrointestinal, endocardite protésica, religação do esterno e uma gravidez oculta; cada um dos eventos ocorreu uma vez. Após a aleatorização, as novas cirurgias relacionadas com a válvula estiveram associadas a endocardite protésica, fuga paravalvular, trombose, tromboectomia periférica, hemorragia e transplante cardíaco. No geral, a taxa de novas cirurgias pós-aleatorização foi de 0,46%/doente-ano para o grupo de controlo e de 0,91%/doente-ano para o grupo de teste), e a taxa de explantações foi de 0,34% no grupo de controlo e de 0,91% no grupo de teste. Os tipos e números de novas cirurgias e explantações são semelhantes entre grupos.

O AIT foi definido como um défice neurológico com duração ≤ 3 dias. Ocorreram sete (7) AIT no grupo de controlo, com uma duração média de 1,6 dias, e 11 no grupo de teste, com uma duração média de 1 dia. Estes foram cegueira, entorpecimento, fraqueza ou formigamento de curta duração em doentes cujos exames de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética não revelavam qualquer alteração anómala na circulação ou novo enfarte cerebral. Ocorreram sete (7) AVC isquémicos no grupo de controlo e 6 no grupo de teste. Destes, 3 quer do grupo de controlo quer do grupo de teste resolveram-se nos 3 dias seguintes, mas os resultados da tomografia computadorizada e da ressonância magnética foram positivos. Quatro (4) doentes do grupo de controlo e 2 doentes do grupo de teste sofreram um défice neurológico permanente, e 1 doente do grupo de teste morreu de AVC no segundo dia após a cirurgia. As incidências de eventos de tromboembolismo neurológico foram semelhantes nos 2 grupos, como indicado na Tabela 11.

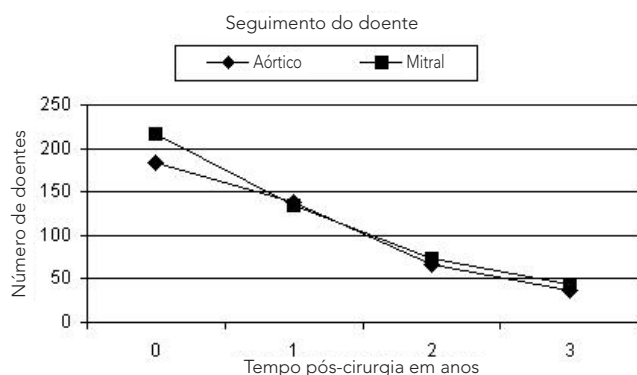
A trombose valvular foi qualitativamente diferente do tromboembolismo no sentido em que todos os 4 eventos de trombose valvular ocorreram em doentes que tinham deixado de tomar varfarina contra a recomendação do médico. Estes casos foram tratados por explantação da válvula (1 doente de controlo e 1 de teste), 1 tromboectomia e 1 resolução espontânea com a readministração da varfarina. Todos os 4 doentes recuperaram.

Dos eventos do objetivo primário nos grupos de controlo e de teste combinados, 46 foram eventos hemorrágicos major, 44 foram eventos hemorrágicos minor, 13 foram AVC isquémicos e 18 foram AIT. Os eventos hemorrágicos major foram ainda classificados em 5 eventos hemorrágicos cerebrais, 27 eventos hemorrágicos gastrointestinais, 3 hematomas, 2 hemorragias nasais e 9 eventos outros eventos hemorrágicos. Os eventos hemorrágicos cerebrais resultaram em 3 mortes e 2 défices permanentes. Os AVC isquémicos resultaram em 1 morte e 6 défices permanentes; 6 doentes recuperaram completamente em menos de 3 dias. A Tabela 11 estratifica os eventos hemorrágicos e cerebrais em eventos no grupo de controlo e eventos no grupo de teste.

Para testar as hipóteses do estudo, foram realizadas análises de não inferioridade que são mostradas na Tabela 12. Estas análises estabelecem que o grupo de teste é não inferior ao grupo de controlo com uma margem de não inferioridade de 1,5% aplicada. As comparações relativamente aos critérios de desempenho objetivos (CDO) também foram exigidas pelo protocolo e são mostradas na Tabela 13. O estudo era considerado bem-sucedido se as taxas de evento CDO fossem inferiores ao dobro dos CDO correspondentes, o que pode ser observado na tabela.

Gráfico 1: Seguimento dos doentes ao longo do tempo

Doentes submetidos a implante aórtico N = 184,
 Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos
 Doentes submetidos a implante mitral N = 229,
 Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos



Doentes seguidos, Nf	Alta hospitalar	1 ano pós-operatório	2 anos pós-operatório	3 anos pós-operatório
	Aórtica	184	138	66
Mitral	216	134	74	44

Tabela 3: Taxas de eventos adversos observados na substituição aórtica¹

Todos os doentes implantados, N = 184, Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Complicação	Eventos precoces		Eventos tardios ²		Livre de eventos ³ , % [EP]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/doente-ano	1 ano pós-operatório (n=138)	3 anos pós-operatório (n=37)
Mortalidade (total)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalidade (relacionada com a válvula)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocardite	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Explante	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemólise⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (total)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorragia (major)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Fuga perivalvular (total)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Fuga perivalvular (major)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Disfunção não estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Nova cirurgia (relacionada com a válvula)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Disfunção estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Eventos tardios calculados como taxas linearizadas baseadas no total de doentes-anos.
- A condição "livre de eventos" foi calculada com base no método de Kaplan-Meier. EP = Erro Padrão.
- n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
- Os estudos sanguíneos realizados num laboratório central demonstraram que a válvula cria um nível baixo de hemólise integralmente compensada, representada por um aumento de SLDH cuja média está dentro do intervalo normal, uma diminuição da haptoglobina para valores abaixo do normal em 69% dos doentes submetidos a Substituição da Válvula Aórtica (SVA) e em 65% dos doentes submetidos a Substituição da Válvula Mitral (SVM) ao fim de 1 ano, encontrando-se os restantes analitos dentro do intervalo normal.
- Foram indicados os agentes anticoagulantes utilizados. A INR visada foi de 2,5 a 3,5 na SVA e de 3,0 a 4,5 na SVM.

Tabela 4: Taxas de eventos adversos observados na substituição mitral¹

Todos os doentes implantados, N = 229, Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Complicação	Eventos precoces		Eventos tardios ²		Livre de eventos ³ , % [EP]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/doente-ano	1 ano pós-operatório (n=134)	3 anos pós-operatório (n=44)
Mortalidade (total)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalidade (relacionada com a válvula)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocardite	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Explante	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemólise⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁴ (total)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorragia (major)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Fuga perivalvular (total)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Fuga perivalvular (major)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Disfunção não estrutural da válvula	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Nova cirurgia (relacionada com a válvula)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Disfunção estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Eventos tardios calculados como taxas linearizadas baseadas no total de doentes-anos.
- A condição "livre de eventos" foi calculada com base no método de Kaplan-Meier. EP = Erro Padrão.
- n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
- Os estudos sanguíneos realizados num laboratório central demonstraram que a válvula cria um nível baixo de hemólise integralmente compensada, representada por um aumento de SLDH cuja média está dentro do intervalo normal, uma diminuição da haptoglobina para valores abaixo do normal em 69% dos doentes submetidos a SVA e em 65% dos doentes submetidos a SVM ao fim de 1 ano, encontrando-se os restantes analitos dentro do intervalo normal.
- Foram indicados os agentes anticoagulantes utilizados. A INR visada foi de 2,5 a 3,5 na SVA e de 3,0 a 4,5 na SVM.

Tabela 5: Dados demográficos pré-operatórios dos doentes**Dados demográficos pré-operatórios dos doentes submetidos ao procedimento aórtico**Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Características dos doentes	N	% (n/N) ¹
Idade em anos aquando do implante	60,2 ± 8,4	
Sexo:		
• Masculino	121	65,8%
• Feminino	63	34,2%
Classificação da NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Desconhecida	0	0,0%
Lesão valvular:		
• Estenose	86	46,7%
• Insuficiência	39	21,2%
• Mista	59	32,1%
• Outras	0	0%

Notas: 1. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.

Dados demográficos pré-operatórios dos doentes submetidos ao procedimento mitralTodos os doentes submetidos a implante, N = 229
Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Características dos doentes	N	% (n/N) ¹
Idade em anos aquando do implante	59,2 ± 10,6	
Sexo:		
• Masculino	86	37,6%
• Feminino	143	62,4%
Classificação da NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Desconhecida	4	1,7%
Lesão valvular:		
• Estenose	29	12,7%
• Insuficiência	111	48,5%
• Mista	87	38,0%
• Outras	2	0,9%

Notas: 1. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.

Tabela 6: Dados demográficos operatórios¹**Dados demográficos operatórios dos doentes submetidos ao procedimento aórtico**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Variável	Categoria ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologia ³	Calcificação	92	50,0%	
	Degenerativo	51	27,7%	
	Reumático	24	13,0%	
	Congénito	18	9,8%	
	Endocardite	8	4,4%	
	Disfunção da válvula protésica	0	0,0%	
	Outros	6	3,3%	
	Procedimentos concomitantes ³	Nenhum	141	76,7%
Enxerto de bypass da artéria coronária		21	11,4%	
Miotomia		10	5,4%	
Reparação mitral		5	2,7%	
Reparação ou substituição aórtica		4	2,2%	
Reparação da tricúspide		1	0,5%	
Ponte muscular		1	0,5%	
Substituição da tricúspide		0	0,0%	
Explante do anel de anuloplastia		0	0,0%	
Procedimento de "labirinto"		0	0,0%	
Encerramento do apêndice auricular		0	0,0%	
Reparação de aneurisma ventricular		0	0,0%	
Outros		0	0,0%	
Condições preexistentes ³		Hipertensão sistémica	90	48,9%
		Hiperlipidemia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%	
	Doença da artéria coronária	42	22,8%	
	Diabetes Mellitus	33	17,9%	
	Arritmias auriculares	25	13,6%	
	Disfunção ventricular esquerda	23	12,5%	
	Insuficiência cardíaca congestiva	22	12,0%	
	Enfarte do miocárdio	12	6,5%	
	Acidente vascular cerebral	10	5,4%	
	Doença da artéria carótida	7	3,8%	
	Endocardite	4	2,2%	
	Cardiomiopatia	3	1,6%	
	Implante de pacemaker	2	1,1%	
	Enxerto de bypass da artéria coronária	1	0,5%	
	Substituição anterior da válvula aórtica	1	0,5%	
	Substituição anterior da válvula mitral	0	0,0%	
	Outros	27	14,8%	
	Tamanho da válvula	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%	

Notas:

1. Ordenado por frequência de ocorrência, exceto em relação ao tamanho da válvula.
2. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
3. Pode ser mais de um por doente.

Dados demográficos operatórios dos doentes submetidos ao procedimento mitral

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229
Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Variável	Categoria ¹	N	% (n/N) ²
Etiologia ³	Reumático	86	37,6%
	Degenerativo	62	27,1%
	Calcificação	36	15,7%
	Endocardite	16	7,0%
	Disfunção da válvula protésica	6	2,6%
	Congénito	4	1,8%
	Outros	38	16,6%
	Procedimentos concomitantes ³	Nenhum	130
Enxerto de bypass da artéria coronária		44	19,2%
Reparação da tricúspide		22	9,6%
Encerramento do apêndice auricular		12	5,2%
Reparação mitral		12	5,2%
Procedimento de "labirinto"		12	5,2%
Encerramento de defeito septal		8	3,5%
Reparação de aneurisma ventricular		3	1,3%
Muscularização		2	0,9%
Substituição da tricúspide		1	0,4%
Explante do anel de anuloplastia		1	0,4%
Condições preexistentes ³	Arritmias auriculares	137	59,3%
	Hipertensão pulmonar	108	46,8%
	Hipertensão sistémica	88	38,1%
	Hiperlipidemia	88	38,1%
	Insuficiência cardíaca congestiva	80	34,6%
	Outros	77	33,3%
	Doença da artéria coronária	67	29,0%
	Tabagismo	64	27,7%
	Disfunção ventricular esquerda	47	20,4%
	Acidente vascular cerebral	43	18,6%
	Diabetes Mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Enfarte do miocárdio	30	13,0%
	Hipertiroidismo	27	11,7%
	Doença pulmonar obstrutiva crónica	25	10,8%
	Endocardite	18	7,8%
	Úlcera gastrointestinal	18	7,8%
	Insuficiência renal crónica	13	5,6%
	Doença da artéria carótida	12	5,2%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	10	4,4%
Cancro	10	4,4%	
Substituição anterior da válvula mitral	9	3,9%	
Cardiomiopatia	8	3,5%	
Implante de pacemaker	6	2,6%	
Tamanho da válvula	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Tabela 7: Número submetido a implante e anos por tamanho da válvula

Número de doentes submetidos a implante aórtico e número de doentes-anos por tamanho da válvula

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

	Números por tamanho da válvula					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Número de doentes implantados	17	35	70	38	24	184
Número de doentes-anos	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Número de doentes submetidos a implante mitral e número de doentes-anos por tamanho da válvula

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

	Números por tamanho da válvula				Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Número de doentes implantados	33	131	65		229
Número de doentes-anos	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabela 8: Resultados de eficácia da válvula**Resultados de eficácia aórtica, Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)¹**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Classe NYHA	Avaliação pré-operatória (Nd = 184)		Avaliações pós-operatórias					
			1 ano (10-14 meses) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 anos (22-26 meses) (Nf = 66, Nd = 66)		3 anos (34-38 meses) (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
Indeterminado ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Em falta ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Nf = número de doentes seguidos (reproduzido do Gráfico 1); Nd = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA (não inclui os dados em falta).
- n = número de doentes em cada categoria.
- "Indeterminado" significa que foram recolhidos dados mas que não foi possível determinar a Classe durante o exame
- "Em falta" refere-se à diferença entre o número de doentes seguidos, Nf, e o número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA, Nd.

Resultados de eficácia mitral, Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Classe NYHA	Avaliação pré-operatória (Nd = 229)		Avaliações pós-operatórias					
			1 ano (10-14 meses) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 anos (22-26 meses) (Nf = 74, Nd = 69)		3 anos (34-38 meses) (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
Indeterminado ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Em falta ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Nf = número de doentes seguidos (reproduzido do Gráfico 1); Nd = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA (não inclui os dados em falta).
- n = número de doentes em cada categoria.
- "Indeterminado" significa que foram recolhidos dados mas que não foi possível determinar a Classe durante o exame
- "Em falta" refere-se à diferença entre o número de doentes seguidos, Nf, e o número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA, Nd.

Tabela 9: Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos

Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos aórticos¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Parâmetro hemodinâmico	Resultados por tamanho da válvula									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Fase inicial pós-cirurgia (< 30 dias), N_i² = 184										
Gradiente médio ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Média ± DP	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Mín, máx	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
AEO ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Média ± DP	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Mín, máx	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitação ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n	% (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%
• Indisponível	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 ano pós-cirurgia, N_i = 138										
Gradiente médio	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Média ± DP	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Mín, máx	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
AEO	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Média ± DP	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Mín, máx	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitação	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%
• Indisponível	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 ano pós-cirurgia, N_i = 103 (total de 2 anos (66) e 3 anos (37) de seguimento)										
Gradiente médio	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Média ± DP	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Mín, máx	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
AEO	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Média ± DP	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Mín, máx	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitação	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%
• Indisponível	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Notas:

- As avaliações hemodinâmicas foram realizadas utilizando ecocardiografia transtorácica (ETT) e em alguns casos, ecocardiografia transesofágica (ETE). Os dados incluem resultados de dupla substituição valvular.
- N_i = número de doentes seguidos (reproduzido do Gráfico 1).
- O gradiente médio representa a queda de pressão medida, em mmHg, em toda a válvula.
- N_d = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados hemodinâmicos.
- AEO = área efetiva do orifício medida em cm².
- A regurgitação representa o refluxo valvular do sangue devido a fuga normal e a fuga perivalvular; 0 = nenhum, 1+ = ligeiro, 2+ = moderado, 3+ = moderado/grave, 4+ = grave.
- n = número de doentes em cada categoria.

Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos mitrais¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229
Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Parâmetro hemodinâmico	Resultados por tamanho da válvula					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Fase inicial pós-cirurgia (< 30 dias), N_i² = 216						
Gradiente médio ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Média ± DP	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Mín, máx	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
AEO ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
• Média ± DP	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Mín, máx	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitação 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%
• Indisponível	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 ano pós-cirurgia, N_i = 134						
Gradiente médio	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Média ± DP	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Mín, máx	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
AEO	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
• Média ± DP	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Mín, máx	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitação	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%
• Indisponível	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabela 10: Características pré-operatórias dos grupos de teste e controlo para o grupo de SVA de alto risco

Classe/Teste	Teste (n=185)	Controlo (n=190)	Valor de p
Características patológicas da válvula (etiologia)			
Reumático	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcificação	121 (65)	130 (68)	0,61
Congénito	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardite	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativo/Mixomatoso	31 (17)	32 (17)	0,89
Disfunção da prótese valvular	8 (4)	9 (5)	0,79
Lesão valvular			0,24
Estenose	95 (51)	97 (51)	
Regurgitação	46 (25)	34 (18)	
Mista	39 (21)	54 (28)	
Classe NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Desconhecida	16 (9)	14 (7)	
Fatores de risco clínico			
Fibrilhação auricular	3 (2)	11 (6)	0,06
Fração de ejeção < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Terapêutica com estrogénio	4 (2)	2 (1)	0,66
Diâmetro auricular esquerdo > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Eventos neurológicos	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrastes ecocardiográficos espontâneos	0 (0)	2 (1)	0,46
Aneurisma ventricular	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Testes laboratoriais anormais			
Atividade da AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Atividade do fator VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutação do fator V de Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Atividade da proteína C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutação da protrombina	4 (2)	3 (2)	0,96
Atividade da proteína S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inibição de P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxano urinário	84 (45)	69 (36)	0,09

Dados apresentados como n (%). Taxas de incidência por etiologia da doença e comparação de grupos de teste e controlo utilizando um teste qui-quadrado de significância (incluindo correção de Yates para continuidade para amostra de tamanho pequeno). SVA, Substituição da válvula aórtica; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombina III. Todos os valores p são testes das proporções, exceto a lesão valvular e as distribuições de classe da NYHA que são testes de qui-quadrado das distribuições.

Tabela 11: Taxas linearizadas de eventos adversos tardios, pós-aleatorização, para o grupo de SVA de alto risco

Evento	Controlo (doente-ano=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Teste (doente-ano=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Taxa (%/doente-ano)	N	Taxa (%/doente-ano)
Hemorragia major	34	3,87	12	1,57
Hemorragia cerebral	4	0,46	1	0,13
Hemorragia minor	35	3,98	9	1,17
Hemorragia total	69	7,85	21	2,74
AVC isquémico	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
Evento neurológico TE	14	1,59	17	2,22
TE periférico	1	0,11	4	0,52
TE Total	15	1,70	21	2,74
Trombose valvular	2	0,23	2	0,26
Hemorragia major, TE e trombose valvular	51	5,80	35	4,57
Objetivo primário composto	86	9,79	44	5,74
Morte súbita	3	0,34	3	0,39
Morte relacionada com a válvula	3	0,34	2	0,26
Mortalidade total	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolismo; Objetivo primário composto = Composto de hemorragia total, evento neurológico TE, TE periférico e trombose valvular

Tabela 12: Análises de não inferioridade

Complicações das categorias	Contagem de eventos - controlo	Taxa (%/doente-ano)	Contagem de eventos - tratamento	Taxa (%/doente-ano)	Diferença (Tratamento-Controlo)	IC de 95% da Diferença [1]	Indicador de não inferioridade (1,5% MI) [2]
Total doentes-anos	878,6		766,2				
Objetivo primário compósito	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 - 1,32	Não inferior
Hemorragia major, TE, trombose valvular	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 - 0,98	Não inferior

Objetivo primário compósito = Compósito de hemorragia total, evento neurológico TE e trombose valvular; TE = Tromboembolismo; IC = Intervalo de confiança; MI = Margem de inferioridade; [1] Os valores de IC são calculados utilizando o teste de distribuição de Poisson. [2] A não inferioridade é calculada sob a hipótese nula de Taxa de tratamento - Controlo $\leq 1,5\%$. Consistente com a Diretriz da FDA de Março de 2010, a não inferioridade é concluída se o limite superior do intervalo de confiança bilateral for inferior a 1,5%

Tabela 13: Análises dos critérios de desempenho objetivos para o grupo de tratamento














Complicações das categorias	Contagem de eventos	Taxa (%/doente-ano)	Limite superior unilateral do IC de 95%	Taxa CDO da FDA (2* Taxa CDO)	Valor p [1]
Total doentes-anos	766,2				
Tromboembolismo	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombose valvular	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hemorragia major ou minor	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Hemorragia major	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

IC = Intervalo de confiança

[1] Os valores de IC são calculados utilizando o teste de distribuição de Poisson, a regressão de Poisson com um logaritmo de compensação (offset) para o tempo de seguimento total.

Os valores p representam testes sobre a hipótese nula de Taxa de tratamento $\geq 2X$ Taxa CDO da FDA utilizando valores de 1993.

Tabela 14: Definições

	REPRESENTANTE AUTORIZADO NA COMUNIDADE EUROPEIA		NÃO UTILIZAR SE A EMBALAGEM ESTIVER DANIFICADA
	FABRICANTE		NÃO REUTILIZAR
	CONSULTAR AS INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO		USAR ATÉ
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	CONSULTAR AS INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO		NÚMERO DE SÉRIE
	NÚMERO DE CATÁLOGO		DATA DE FABRICO
	ESTERILIZADO POR VAPOR		NÃO REESTERILIZAR
	CONDICIONAL PARA RM		

PROTEZĂ VALVULARĂ CARDIACĂ ON-X®

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

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

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

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

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

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

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

CUPRINS

PROTEZĂ VALVULARĂ CARDIACĂ ON-X®	507
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE	509
1. DESCRIEREA DISPOZITIVULUI	509
2. INDICAȚII DE UTILIZARE	509
3. CONTRAINDICAȚII	509
4. AVERTISMENTE ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE	510
4.1 AVERTISMENTE	510
4.2 MĂSURI DE PRECAUȚIE	510
5. REACȚII ADVERSE POTENȚIALE	510
6. PERSONALIZAREA TRATAMENTULUI	510
6.1 POPULAȚIA SPECIFICĂ DE PACIENȚI	510
7. CONSILIEREA PACIENȚILOR	511
8. MODUL DE PREZENTARE	511
8.1 MODELE ȘI MĂRIMI DISPONIBILE	511
8.2 AMBALAJUL	511
8.3 PĂSTRAREA	512
8.4 ACCESORIILE	512
8.5 CURĂȚAREA ȘI STERILIZAREA ACCESORIILOR	513
9. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE	513
9.1 INSTRUIREA MEDICILOR	513
9.2 STERILIZAREA ȘI RESTERILIZAREA	513
9.3 INSTRUCȚIUNI PRIVIND MÂNUIREA ȘI PREGĂTIREA	513
9.4 IMPLANTAREA DISPOZITIVULUI	515
9.5 TEHNICI DE SUTURĂ	516
9.6 EVALUAREA MIȘCĂRII HEMIDISculUI ȘI ROTIREA VALVEI	516
9.7 ORIENTAREA VALVEI	517
10. INFORMAȚII POSTOPERATORII	517
10.1 COMPATIBILITATEA CU IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (RMN)	517
10.2 RETURNAREA PRODUSELOR	518
11. INFORMAȚII DESPRE PACIENT	518
11.1 ÎNREGISTRAREA PACIENTULUI	518
11.2 FIȘA DE ÎNREGISTRARE A PACIENTULUI	518
11.3 BROȘURA INFORMATIVĂ PENTRU PACIENȚI	518
12. EXCLUDEREA GARANȚIEI	518
ANEXA A	519
1. REACȚII ADVERSE	519
1.1 REACȚII ADVERSE OBSERVATE	519
2. STUDII CLINICE	519
2.1 STUDIILE PRELIMINARE DE PIAȚĂ	519
2.2 STUDIUL DUPĂ INTRODUCEREA PE PIAȚĂ, PENTRU REDUCEREA NIVELULUI-ȚINTĂ DE ANTICOAGULANTE	519

LISTA FIGURILOR

Figura 1: Profiluri aortic și mitral.....	509
Figura 2: Suporturi de valvă aortică și mitrală	511
Figura 3a: Calibrator și calibrator-model.....	512
Figura 3b: Calibrator	512
Figura 5: Dispozitivul de rotire	513
Figura 4: Mânerul instrumentului	513
Figura 6: Sonda pentru hemidiscuri	513
Figura 7a. Rotiți capacul extern	514
Figura 8a. Dezlipiți capacul extern.....	514
Figura 7b. Scoateți cu ajutorul clapetei de tragere... ..	514
Figura 8b. Scoateți cu ajutorul clapetei de tragere.....	514
Figura 7c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril.....	514
Figura 8c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril.....	514
Figura 9. Deschiderea recipientului intern	515
Figura 10. Introducerea mânerului instrumentului	515
Figura 11. Calibratoarele-model aortice verifică valva aortică	515
Figura 12. Poziția supra-anulară a valvei	516
Figura 13. Secțiuni transversale prin inelul de sutură.....	516
Figura 14. Înlăturarea suportului valvei	516
Figura 15. Introducerea dispozitivului de rotire a valvei	517
Figura 16. Axa de pivotare a valvei mitrale poziționate anti-anatomic	517
Figura 17. Distribuții INR	521

LISTA DIAGRAMELOR

Diagrama 1: Monitorizarea pacienților de-a lungul timpului.....	523
---	-----

LISTA TABELELOR

Tabelul 1: Specificații valvă On-X (milimetri)	511
Tabelul 2: Alegerea calibratorului.....	512
Tabelul 3: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea aortică.....	523
Tabelul 4: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea mitrală.....	524
Tabelul 5: Datele demografice preoperatorii ale pacienților.....	524
Tabelul 6: Datele demografice operatorii ale pacienților.....	525
Tabelul 7: Numărul de pacienți cu implant și numărul de ani, după mărimea valvei	526
Tabelul 8: Rezultatele eficacității valvei	526
Tabelul 9: Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice.....	527
Tabelul 10: Caracteristicile preoperatorii ale grupurilor de testare și de control pentru grupul AVR cu risc ridicat.....	528
Tabelul 11: Ratele reacțiilor adverse liniarizate târzii post-randomizare pentru grupul AVR cu risc ridicat	528
Tabelul 12: Analize de non-inferioritate.....	529
Tabelul 13: Analiza criteriilor obiective de performanță pentru grupul de tratament.....	529
Tabelul 14: Definiții.....	530

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

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

1. DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

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

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

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

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

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

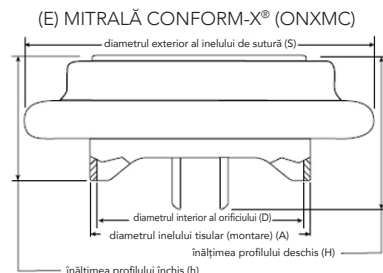
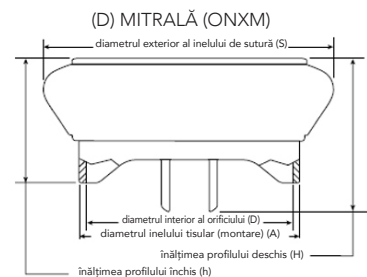
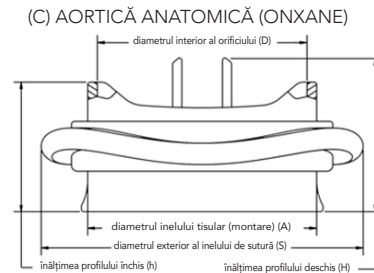
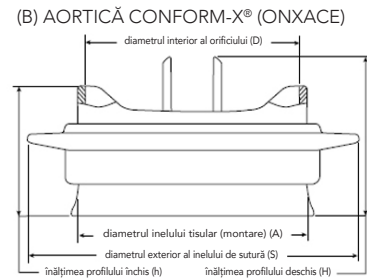
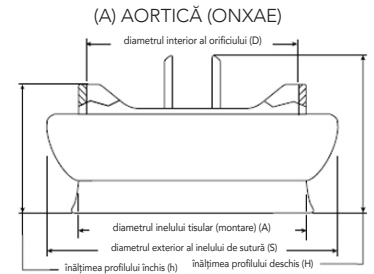
2. INDICAȚII DE UTILIZARE

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

3. CONTRAINDICAȚII

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

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



4. AVERTISMENTE ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE

4.1 Avertismente

DISPOZITIV DE UNICĂ FOLOSINȚĂ.

NU utilizați proteza valvulară cardiacă On-X dacă:

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

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

NU resterilizați proteza valvulară cardiacă On-X.

4.2 Măsuri de precauție

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

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

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

5. REACȚII ADVERSE POTENȚIALE

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

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

Este posibil ca aceste complicații să ducă la:

- reoperare
- explantare
- dizabilitate permanentă
- moarte

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

Declarația privind riscurile generate de reutilizare

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

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

6. PERSONALIZAREA TRATAMENTULUI

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

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

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

6.1 Populația specifică de pacienți

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

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

7. CONSILIEREA PACIENȚILOR

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

8. MODUL DE PREZENTARE

8.1 Modele și mărimi disponibile

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

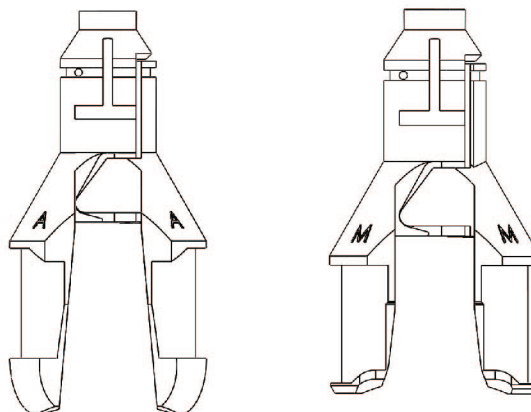
Valvele aortice, de la mărimea 19 mm până la mărimea 25 mm, sunt proiectate pentru poziționarea intra-supra-anulară a inelului de sutură, iar valva cu mărimea 27/29 mm este proiectată pentru poziționarea intra-anulară a inelului de sutură. Toate valvele mitrale, de toate dimensiunile, sunt proiectate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

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

Figura 2: Suporturi de valvă aortică și mitrală

Suport aortic lung

Suport mitral



8.2 Ambalajul

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

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

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

Tabelul 1: Specificații valvă On-X (milimetri)

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

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

8.3 Păstrarea

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

8.4 Accesorii

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

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

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

Calibratorul

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

Calibratoarele-model

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

Figura 3a: Calibrator și calibrator-model

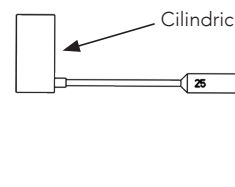
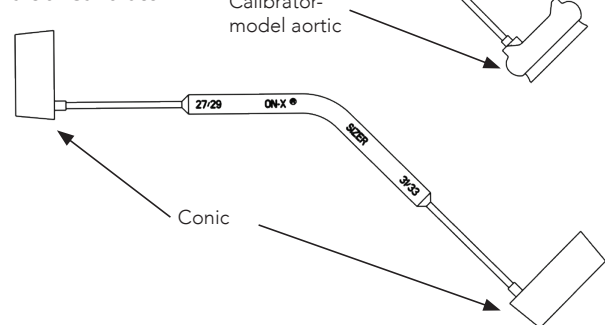


Figura 3b: Calibrator



Tabelul 2: Alegerea calibratorului

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

* Nu este disponibilă pe toate piețele

Mânerul instrumentului

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

Dispozitivul de rotire

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

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

Sonda pentru hemidiscuri

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

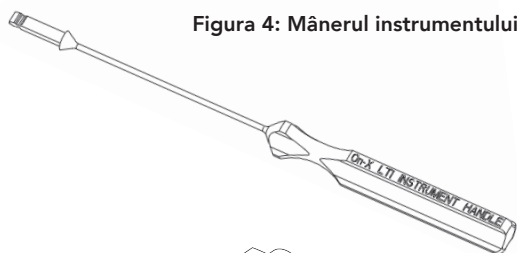


Figura 4: Mânerul instrumentului

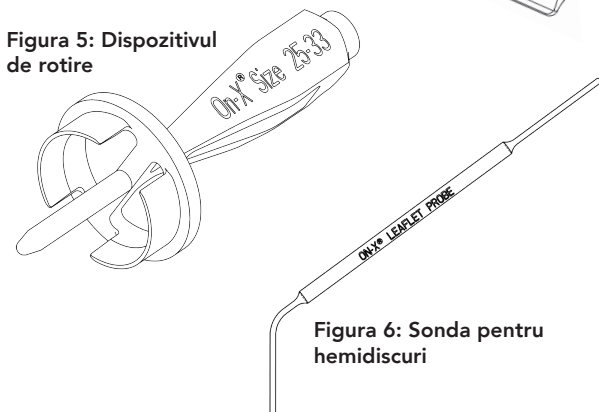


Figura 5: Dispozitivul de rotire

Figura 6: Sonda pentru hemidiscuri

8.5 Curățarea și sterilizarea accesoriilor

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

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

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

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

9. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

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

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

9.1 Instruirea medicilor

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

9.2 Sterilizarea și reesterilizarea

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

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

AVERTISMENT: Nu reesterilizați proteza valvulară cardiacă On-X.

9.3 Instrucțiuni privind mânuirea și pregătirea

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

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

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

Asistentul medical din sala de operație

1. Verificați data de expirare de pe cutia externă.

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

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

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

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

4. Deschideți recipientul extern

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

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

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

Asistentul medical de la blocul operator/Chirurgul:

1. Verificați sigiliul de securitate al recipientului intern.

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

Design capac cu răsucire

Figura 7a. Rotiți capacul extern



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

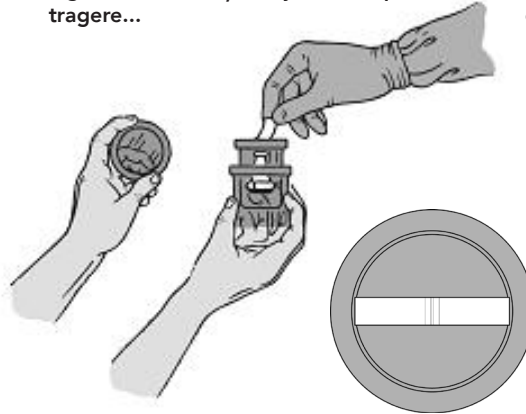


Figura 7c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril

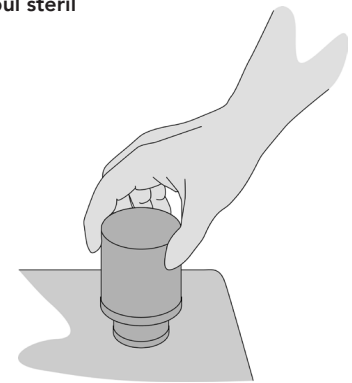
**Design capac cu dezlipire**

Figura 8a. Dezlipiți capacul extern



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

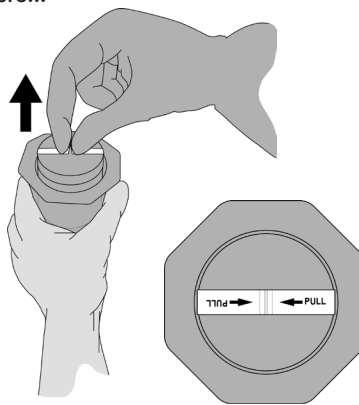
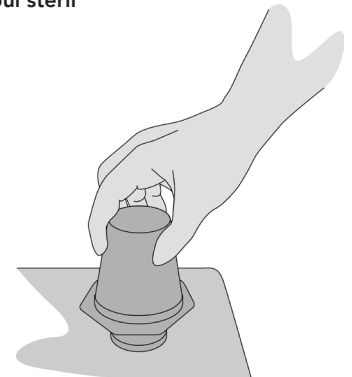


Figura 8c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril



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

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

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

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

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

Figura 9. Deschiderea recipientului intern

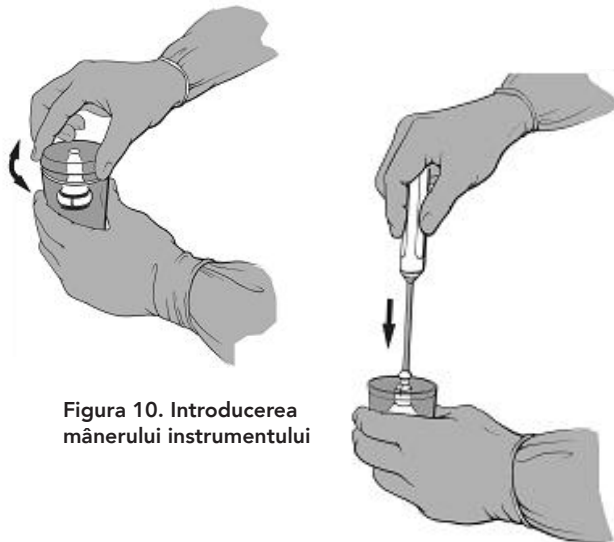


Figura 10. Introducerea mânerului instrumentului

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

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

9.4 Implantarea dispozitivului

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

Calibrarea

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

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

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

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

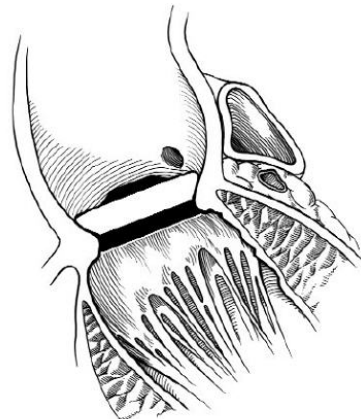
AVERTISMENT: NU calibrați inelul de sutură al valvelor aortice cu mărimea de la 19 mm la 25 mm pentru a se potrivi în interiorul inelului.

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

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

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

Figura 11. Calibrele-model aortice verifică valva aortică



9.5 Tehnici de sutură

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

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

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

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

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

Figura 12. Poziția supra-anulară a valvei

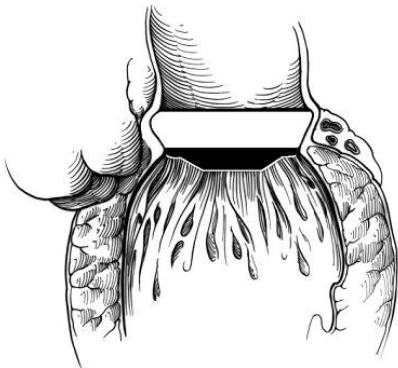
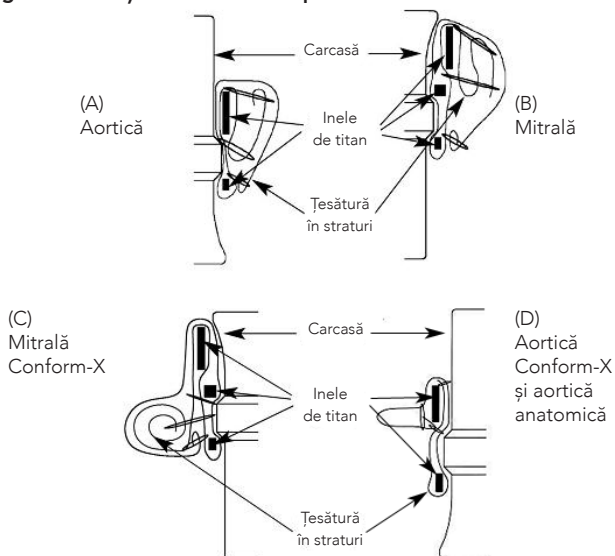


Figura 13. Secțiuni transversale prin inelul de sutură

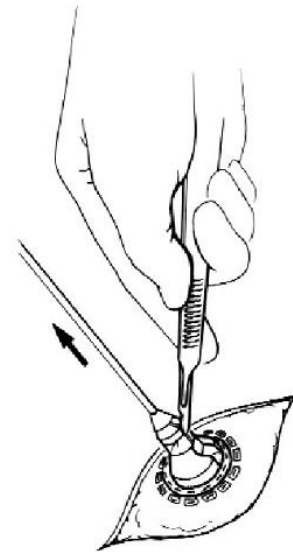


După ce au fost poziționate toate firele de sutură, valva este împinsă în inel, iar firele de sutură sunt legate. Pentru valvele aortice, se recomandă ca primele 3 noduri să fie legate echidistant unul față de altul și la mijlocul distanței dintre comisuri, pentru a stabili valva în inel. Suportul se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

AVERTISMENT: NU încercați să reintroduceți suportul valvei în valvă, după ce a fost înlăturat. Valvele aortice și mitrale utilizează suporturi de valvă unidirecțională specifice fiecărui tip de valvă. (Figura 2.)

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

Figura 14. Înlăturarea suportului valvei



9.6 Evaluarea mișcării hemidiscului și rotirea valvei

Testarea mișcării hemidiscurilor

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

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

Rotirea

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

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

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

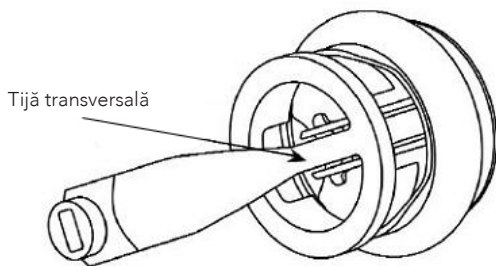
AVERTISMENT: Folosiți numai dispozitivul de rotire On-X produs de On-XLTI pentru a roti valva in situ. Folosiți numai instrumentul de rotire cu dimensiunea corespunzătoare. Folosirea unui instrument de rotire de dimensiuni greșite poate cauza deteriorarea valvei.

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

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

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

Figura 15. Introducerea dispozitivului de rotire a valvei



9.7 Orientarea valvei

Aortică:

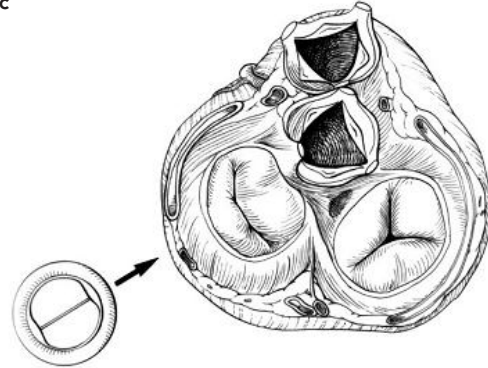
Pe baza studiilor clinice, nu există o orientare preferată pentru protezele valvulare aortice On-X cu configurațiile standard, Conform-X sau anatomică ale inelului de sutură.

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

Mitrală:

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

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



Mitrală standard și Conform-X

10. INFORMAȚII POSTOPERATORII

10.1 Compatibilitatea cu imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)

*Notă: Următoarele rezultate ale testelor IRM se aplică tuturor mărimilor de proteze valvulare cardiace On-X și configurațiilor inelului de sutură.



Compatibilitatea RM condiționată:

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

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

Câmp magnetic static:

- Câmp magnetic static de 3 Tesla sau mai puțin

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

Încălzirea asociată cu RMN:

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

Variația de temperatură maximă +1,6 °C

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

Informații privind artefactele:

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

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

10.2 Returnarea produselor

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

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

11. INFORMAȚII DESPRE PACIENT

11.1 Înregistrarea pacientului

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

11.2 Fișa de înregistrare a pacientului

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

11.3 Broșura informativă pentru pacienți

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

12. EXCLUDEREA GARANȚIEI

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

ANEXA A

Informații clinice cerute de către FDA (SUA)

1. REACȚII ADVERSE

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

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

1.1 REACȚII adverse observate

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

2. STUDII CLINICE

2.1 Studiile preliminare de piață

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

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

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

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

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

Conceperea studiului și selectarea pacienților

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

Criteria de includere a pacienților

Criteriale de includere a pacienților au fost următoarele:

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

Criteria de excludere a pacienților

Criteriale fundamentale de excludere a pacienților au fost următoarele:

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

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

Randomizarea pentru grupurile de testare și de control

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

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

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

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

Endpoint-uri principale

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

Endpoint-uri secundare

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

Programul de monitorizare

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

Managementul INR

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

Analiza statistică

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

REZULTATE

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

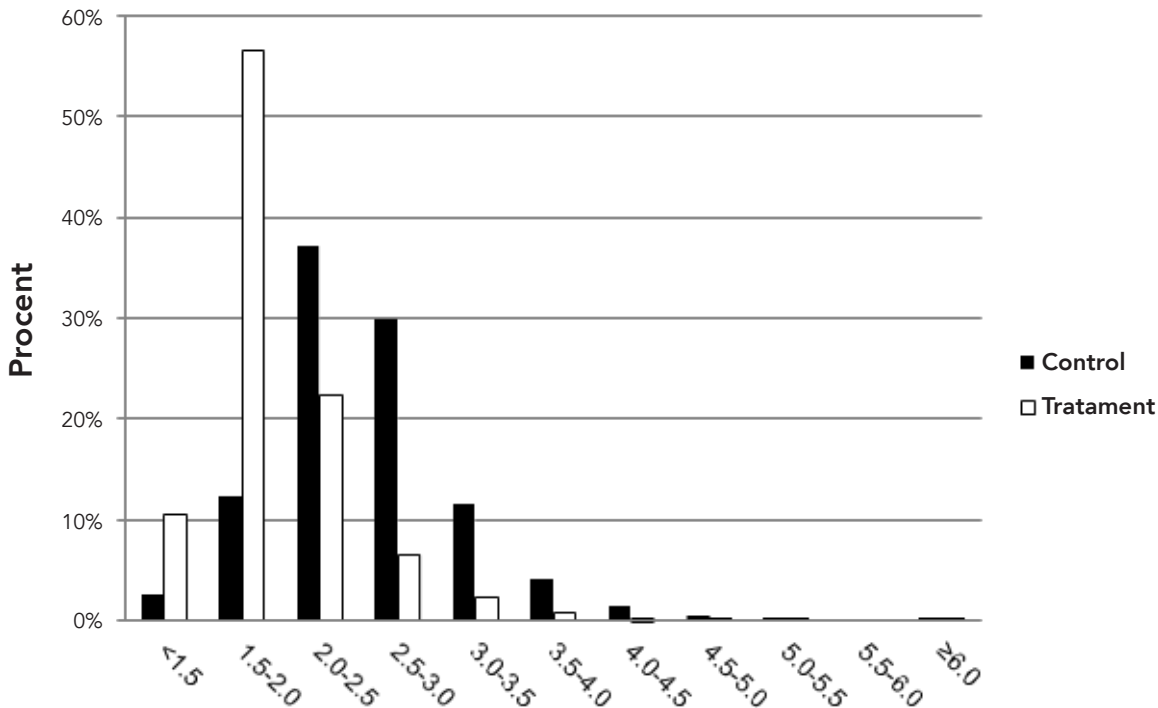
Comparațiile între cele 2 grupuri în ceea ce privește caracteristicile patologice ale valvelor native, leziunile valvelor, clasificarea funcțională New York Heart Association preoperatorie, factorii de risc clinic și rezultatele anormale ale testelor de laborator sunt prezentate în tabelul 10. Nu au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

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

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

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

Figura 17. Distribuții INR



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

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

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

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

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

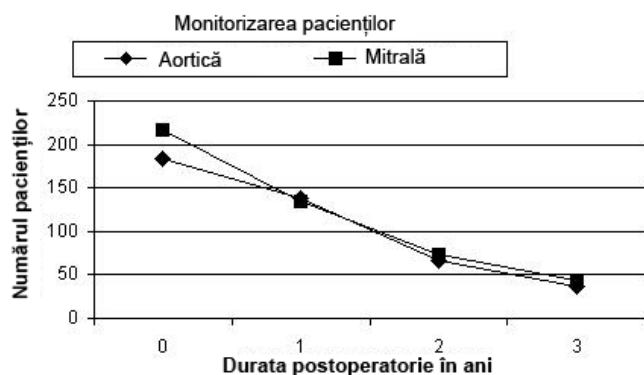
Tromboza valvei a fost diferită calitativ față de tromboembolie prin faptul că toate cele 4 evenimente de tromboză a valvei au survenit la pacienții care au încetat să mai ia warfarină, împotriva sfatului medicului. Aceste cazuri au fost rezolvate prin explantarea valvei (1 în grupul de control și 1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

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

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

Diagrama 1: Monitorizarea pacienților de-a lungul timpului

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



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

Tabelul 3: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea aortică¹

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

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

Note:

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

Tabelul 4: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea mitrală¹

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

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

Note:

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

Tabelul 5: Datele demografice preoperatorii ale pacienților**Datele demografice preoperatorii ale pacienților aortici**Toți pacienții cu implant, N = 184,
Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

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

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

Datele demografice preoperatorii ale pacienților mitraliToți pacienții cu implant, N = 229,
Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

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

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

Tabelul 6: Datele demografice operatorii ale pacienților¹

Datele demografice operatorii ale pacienților aortici

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

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

Note:

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

Datele demografice operatorii ale pacienților mitrali

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

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

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

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

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

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

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

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

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

Tabelul 8: Rezultatele eficacității valvei

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

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

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

Note:

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

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

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

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

Note:

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

Tabelul 9: Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice

Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice valvă aortică¹

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

Parametru hemodinamic	Rezultate după mărimea valvei									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Postoperator precoce (< 30 zile), N_i² = 184										
Gradient mediu ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Medie ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Medie ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitare ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n	% (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%
•Indisponibilă	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 an postoperator, N_i = 138										
Gradient mediu	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Medie ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Medie ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitare	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0%	6	21,4%	24	40,0%	12	40,0%	5	23,8%
•1-2+	11	68,8%	21	75,0%	33	55,0%	16	53,3%	15	71,4%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	2	3,3%	2	6,7%	1	4,8%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 an postoperator, N_i = 103 (total monitorizare 2 ani (66) și 3 ani (37))										
Gradient mediu	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Medie ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Medie ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitare	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0%	9	24,3%	27	39,7%	17	47,2%	7	28,0%
•1-2+	12	60,0%	25	67,6%	37	54,4%	16	44,4%	17	68,0%
•3+	2	10,0%	0	0,0%	3	4,4%	2	5,6%	1	4,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
•Indisponibilă	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Note:

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

Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice valvă mitrală¹

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

Parametru hemodinamic	Rezultate după mărimea valvei					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Postoperator precoce (< 30 zile), N_i² = 216						
Gradient mediu ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Medie ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Medie ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitare ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4%	73	70,2%	40	71,4%
•1-2+	4	14,3%	25	24,0%	16	28,6%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 an postoperator, N_i = 134						
Gradient mediu	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Medie ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Medie ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitare	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3%	53	80,3%	23	79,3%
•1-2+	3	20,0%	11	16,7%	6	20,7%
•3+	1	6,7%	1	1,5%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

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

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

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

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

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

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

Tabelul 12: Analize de non-inferioritate

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

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














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

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

CI = Interval de încredere

[1] Valorile CI sunt calculate folosind distribuția Poisson, regresia Poisson, cu un timp total de monitorizare decalat. Valorile P reprezintă teste pe ipoteza nulă de Rată tratament \geq Rata 2X FDA OPC folosind valorile din 1993.

Tabelul 14: Definiții

	REPREZENTANT AUTORIZAT ÎN COMUNITATEA EUROPEANĂ		NU REUTILIZAȚI
	PRODUCĂTOR		DATA EXPIRĂRII
	CONSULTAȚI INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE		NUMĂR DE SERIE
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	CONSULTAȚI INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE		DATA FABRICAȚIEI
	NUMĂR DE CATALOG		NU RESTERILIZAȚI
	COMPATIBILITATE RM CONDIȚIONATĂ		DO NOT RESTERILIZE
	NU UTILIZAȚI DACĂ AMBALAJUL ESTE DETERIORAT		

ПРОТЕЗ КЛАПАНА СЕРДЦА ON-X® СОДЕРЖАНИЕ

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Протез митрального клапана On-X® со стандартной пришивной манжетой

Протез митрального клапана On-X® с пришивной манжетой Confort-X®

Протез аортального клапана On-X® со стандартной пришивной манжетой и удлиненным держателем

Протез аортального клапана On-X® с пришивной манжетой Confort-X® и удлиненным держателем

Протез аортального клапана On-X® с анатомической пришивной манжетой и удлиненным держателем

Текущую версию всех инструкций по применению изделий On-X LTI можно найти по адресу:
<http://www.onxlti.com/ifu>

ПРОТЕЗ КЛАПАНА СЕРДЦА ON-X®	531
ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ	533
1. ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА	533
2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	533
3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	533
4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	534
4.1 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ	534
4.2 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	534
5. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ	534
6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ	534
6.1 ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ	535
7. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ	535
8. ФОРМА ВЫПУСКА	535
8.1 ДОСТУПНЫЕ МОДЕЛИ И РАЗМЕРЫ	535
8.2 УПАКОВКА	535
8.3 ХРАНЕНИЕ	536
8.4 ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	536
8.5 ЧИСТКА И СТЕРИЛИЗАЦИЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ	537
9. УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ	537
9.1 ОБУЧЕНИЕ ВРАЧЕЙ	537
9.2 СТЕРИЛИЗАЦИЯ И ПОВТОРНАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ	537
9.3 ИНСТРУКЦИИ ПО ОБРАЩЕНИЮ И ПОДГОТОВКЕ	537
9.4 ИМПЛАНТАЦИЯ УСТРОЙСТВА	539
9.5 МЕТОДИКИ НАЛОЖЕНИЯ ШВОВ	539
9.6 ОЦЕНКА ДВИЖЕНИЯ СТВороК И ВРАЩЕНИЯ КЛАПАНА	540
9.7 ОРИЕНТАЦИЯ КЛАПАНА	541
10. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ	541
10.1 СОВМЕСТИМОСТЬ С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ (МРТ)	541
10.2 ВОЗВРАТ ИЗДЕЛИЙ	542
11. ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ	542
11.1 РЕГИСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТА	542
11.2 КАРТОЧКА ПАЦИЕНТА	542
11.3 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БУКЛЕТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ	542
12. ОТКАЗ ОТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ГАРАНТИЙ	542
ПРИЛОЖЕНИЕ А	543
1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ	543
1.1 НАБЛЮДАЕМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ	543
2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	543
2.1 ПРЕДПРОДАЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ	543
2.2 ПОСТПРОДАЖНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ БОЛЕЕ НИЗКОЙ ЦЕЛЕВОЙ ДОЗЫ АНТИКОАГУЛЯНТОВ	543

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рис. 1. Профили аортального и митрального клапанов.....	533
Рис. 2. Держатели аортального и митрального клапанов.....	535
Рис. 3а. Измеритель и измеритель-имитатор.....	536
Рис. 3б. Измеритель.....	536
Рис. 4. Рукоятка для инструментов.....	537
Рис. 5. Ротатор.....	537
Рис. 6. Тестер створок.....	537
Рис. 7а. Открутите наружную крышку.....	538
Рис. 7б. Извлеките за язычок.....	538
Рис. 7с. ...или переверните на стерильную зону.....	538
Рис. 8а. Отлепите наружную крышку.....	538
Рис. 8б. Извлеките за язычок.....	538
Рис. 8с. ...или переверните на стерильную зону.....	538
Рис. 9. Открывание наружного контейнера.....	539
Рис. 10. Прикрепление рукоятки для инструментов.....	539
Рис. 11. Аортальные измерители-имитаторы используются для проверки аортального клапана.....	539
Рис. 12. Супра-аннулярная посадка клапана.....	540
Рис. 13. Поперечные сечения пришитых манжет.....	540
Рис. 14. Снятие держателя клапана.....	540
Рис. 15. Установка ротатора клапана.....	541
Рис. 16. Ось вращения митрального клапана расположена перпендикулярно анатомической оси.....	541
Рис. 17. Распределение МНО.....	545

СПИСОК ДИАГРАММ

Диаграмма 1. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение различного времени.....	547
--	-----

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1. Технические характеристики клапанов On-X (мм).....	535
Таблица 2. Выбор измерителя.....	536
Таблица 3. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене аортального клапана.....	547
Таблица 4. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене митрального клапана.....	548
Таблица 5. Предоперационные демографические данные пациентов.....	548
Таблица 6. Послеоперационные демографические данные пациентов.....	549
Таблица 7. Число имплантаций и лет для разных размеров клапана.....	550
Таблица 8. Показатели эффективности замены клапана.....	550
Таблица 9. Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики.....	551
Таблица 10. Предоперационные характеристики экспериментальной и контрольной групп для группы AVR высокого риска.....	552
Таблица 11. Линеаризованная частота поздних пострандомизационных нежелательных явлений для группы AVR высокого риска.....	552
Таблица 12. Анализ отсутствия превосходства в эффективности.....	553
Таблица 13. Анализ на основе объективных критериев качества (ОК) для группы лечения.....	553
Таблица 14. Определения.....	554

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВНИМАНИЕ! Федеральное законодательство США разрешает продажу этого устройства только врачам или по назначению врача.

1. ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

Протез клапана сердца Оп-Х® (рис. 1) — это двустворчатый механический клапан сердца, состоящий из опорного кольца и двух створок. Входной тракт клапана имеет расширение для уменьшения турбулентности, а выходной конец опорного кольца имеет выступы для защиты створок, когда они находятся в закрытом положении. Створки вращаются вокруг выступов, расположенных на внутренней поверхности опорного кольца. В закрытом положении каждая створка образует номинальный угол 40° относительно плоскости опорного кольца. В открытом положении плоскость каждой створки образует номинальный угол 90° относительно плоскости опорного кольца. Экскурсия створок до закрытого положения составляет 50°.

Опорное кольцо изготовлено из графита с покрытием из углерода Оп-Х® (чистая беспримесная форма пиролитического углерода). Створки изготовлены из углерода Оп-Х®, нанесенного на графитовый субстрат с добавлением 10% (по весу) вольфрама для обеспечения рентгеноконтрастности.

Пришивная манжета изготовлена из политетрафторэтиленовой (ПТФЭ) ткани, которая крепится к опорному кольцу с помощью фиксирующих титановых колец и полиэфирного шовного материала размером 5-0. Такой способ крепления пришивной манжеты к опорному кольцу дает возможность при имплантации вращать на месте установленную пришивную манжету. На пришивную манжету нанесены ориентационные метки для ориентации клапана.

Протез клапана сердца Оп-Х® доступен в 3 аортальных и 2 митральных конфигурациях пришивной манжеты. Все аортальные конфигурации выпускаются в размерах 19, 21, 23, 25 и 27/29 мм. Стандартные митральные манжеты выпускаются в размерах 23, 25, 27/29 и 31/33, а митральная манжета Conform-X® выпускается только в размере 25/33.

Аортальные клапаны размером от 19 мм до 25 мм предназначены для интра-супра-аннулярной посадки пришивной манжеты, а клапан размером 27/29 мм предназначен для интра-аннулярной посадки пришивной манжеты. Митральные клапаны всех размеров предназначены для супра-аннулярной посадки пришивной манжеты.

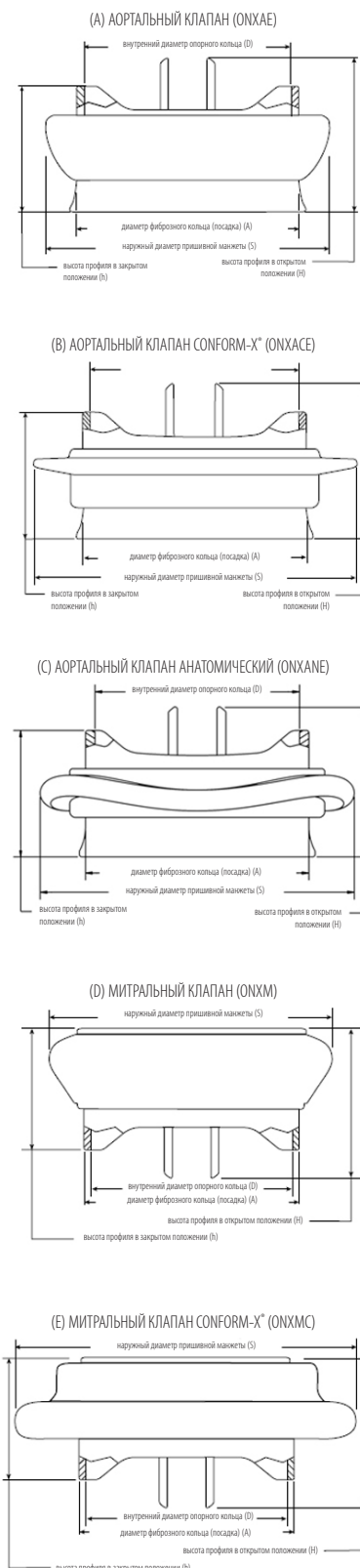
2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Протез клапана сердца Оп-Х предназначен для замены пораженного, поврежденного или нефункционирующего собственного или искусственного аортального и митрального клапанов сердца.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Протез клапана сердца Оп-Х противопоказан пациентам с непереносимостью антикоагулянтной терапии.

Рис. 1. Профили аортального и митрального клапанов
(Соответствующие размеры см. в табл. 1)



4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

4.1 Предупреждения

ТОЛЬКО ДЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X в следующих случаях:

- протез подвергся падению, повреждению или неосторожному обращению;
- истек срок годности;
- нарушены средства контроля несанкционированного вскрытия;
- серийный номер на ярлыке не соответствует серийному номеру на маркировке контейнера.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ проводить через протез катетер, хирургический инструмент или трансвенозный электрод кардиостимулятора, так как это может привести к клапанной недостаточности, повреждению створки, смещению створки и (или) застреванию катетера/инструмента/электрода.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ повторно стерилизовать протез клапана сердца Op-X.

4.2 Меры предосторожности

Все манипуляции с протезом выполняйте только с помощью инструментов для протеза клапана сердца Op-X производства компании Op-X Life Technologies, Inc. (Op-XLTI). Для выбора размера протеза следует использовать только измерители протеза клапана сердца Op-X Op-XLTI; использование других измерителей может привести к неправильному выбору клапана.

Не дотрагивайтесь до поверхности клапана с углеродным покрытием пальцами в перчатках или любыми металлическими или абразивными инструментами, так как это может вызвать повреждения поверхности клапана, невидимые невооруженным глазом, которые могут привести к ускоренной структурной дисфункции клапана, выпадению створки или создать центр формирования тромба.

Во избежание повреждения протеза не прилагайте чрезмерных усилий к опорному кольцу или створкам.

5. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

К нежелательным явлениям, потенциально связанным с использованием протезов клапана сердца, относятся, помимо прочего:

- стенокардия;
- нарушения сердечного ритма;
- эндокардит;
- сердечная недостаточность;
- гемолиз;
- гемолитическая анемия;
- кровотечения;
- инфаркт миокарда;
- заклинивание (защемление) створки протеза;
- неструктурная дисфункция протеза;
- паннус протеза;

- околоклапанная регургитация;
- клапанная регургитация;
- структурная дисфункция протеза;
- тромбоз протеза;
- инсульт;
- тромбэмболии.

Эти осложнения могут привести к:

- повторной операции;
- эксплантации;
- постоянной инвалидности;
- смерти.

Механический протез клапана сердца при нормальной работе производит слышимые звуки. Для некоторых пациентов эти звуки могут быть неприятными.

Заявление о риске повторного использования

В соответствии с Директивой ЕС по медицинскому оборудованию № 93/42/ЕЕС, приложение I, раздел 13.6h, производитель оборудования обязан предоставить информацию о рисках, связанных с повторным использованием устройства, предназначенного для однократного использования. Таким образом предоставляется следующее заявление:

Имплантированный протез клапана сердца Op-X предназначен только для однократного использования. Запрещается использовать устройство повторно. Кроме рисков, указанных в разделе 5, повторное использование может привести к осложнениям во время выполнения процедуры, в том числе к повреждению устройства, проблеме биосовместимости устройства и его загрязнению. Повторное использование может привести к инфицированию, серьезному травмированию или смерти пациента.

6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение антикоагулянтами — необходимо осуществлять адекватную терапию антикоагулянтами или антикоагулянтами и антиагрегантами. Выбор схемы антикоагулянтной или антикоагулянтной-антиагрегантной терапии зависит от конкретных потребностей пациента и клинической ситуации.

Пациенты с клапаном Op-X, имплантированным в аортальную позицию, в течение первых 3 месяцев после протезирования клапана должны получать антикоагулянтную терапию варфарином длительного действия для достижения международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,0–3,0; в дальнейшем МНО должно быть снижено до 1,5–2,0. У пациентов с клапаном Op-X в митральной позиции или с несколькими имплантированными клапанами после операции по протезированию клапана необходимо постоянно поддерживать МНО на уровне 2,5–3,5. Также пациентам с клапаном Op-X в любой позиции при отсутствии противопоказаний для приема аспирина рекомендуется ежедневно принимать аспирин в дозе от 75 до 100 мг.

Согласно результатам исследований, поддержка МНО на постоянном уровне дает лучшие клинические результаты, что свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга пациентов. Для контроля МНО на постоянном уровне рекомендуется вести мониторинг в домашних условиях.

6.1 Отдельные группы пациентов

Безопасность и эффективность протеза клапана сердца Op-X не установлены для следующих отдельных групп пациентов, так как в этих группах пациентов он не исследовался:

- беременные;
- кормящие матери;
- пациенты с хроническим эндокардитом;
- пациенты, нуждающиеся в пересадке легких или пересадке трехстворчатого клапана.

7. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Профилактический прием антибиотиков должен назначаться всем пациентам с протезами клапанов перед проведением стоматологических процедур или других потенциально бактериемических процедур.
- Пациенты нуждаются в антикоагулянтной или антикоагулянтно-антиагрегантной терапии.
- Пациентам необходимо порекомендовать заполнить карточку пациента, прилагаемую к протезу, и всегда иметь ее при себе.

8. ФОРМА ВЫПУСКА

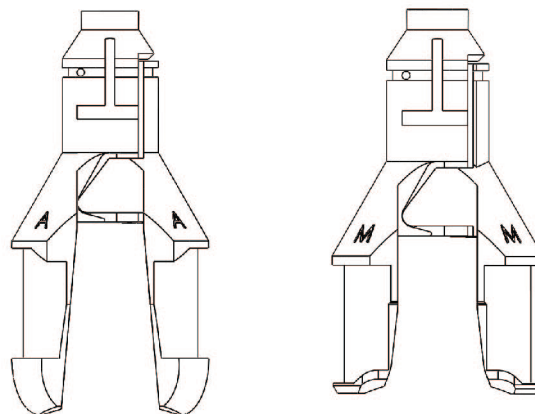
8.1 Доступные модели и размеры

Протез клапана сердца Op-X доступен в 3 аортальных и 2 митральных конфигурациях пришивной манжеты. Все аортальные конфигурации выпускаются в размерах 19, 21, 23, 25 и 27/29 мм. Стандартные митральные манжеты выпускаются в размерах 23, 25, 27/29 и 31/33 мм, а митральная манжета Conform-X выпускается только в размере 25/33.

Аортальные клапаны размером от 19 мм до 25 мм предназначены для интра-супра-аннулярной посадки пришивной манжеты, а клапан размером 27/29 мм предназначен для интра-аннулярной посадки пришивной манжеты. Митральные клапаны всех размеров предназначены для супра-аннулярной посадки пришивной манжеты.

Рис. 2. Держатели аортального и митрального клапанов

Удлиненный аортальный держатель Митральный держатель



Технические характеристики для всех доступных размеров и моделей протеза клапана сердца Op-X приведены в табл. 1 и на рис. 1. Символ «SZ mm» на внешней упаковке, маркировке контейнера и на регистрационной карточке имплантата указывает диаметр фиброзного кольца для постановки клапана в миллиметрах.

8.2 Упаковка

Протез клапана сердца Op-X поставляется стерильным, установлен на держатель, заключен в двойной герметичный пластиковый контейнер. Комплект включает в себя следующие компоненты:

- наружная упаковка;
- карточка пациента;
- пластиковый контейнер для клапана;
- регистрационная карточка имплантата;
- пластиковый держатель клапана;
- ярлык с серийным номером клапана;
- Инструкция по применению (буклет или карточка со ссылкой на веб-сайт)

Инструменты для имплантации протеза клапана сердца Op-X поставляются отдельно; они **НЕСТЕРИЛЬНЫ** и перед применением должны пройти очистку и стерилизацию в соответствии с указаниями в разделе 8.5.

Таблица 1. Технические характеристики клапанов Op-X (мм)

Код модели	Размер/Тип	Диаметр фиброзного кольца (посадка) (A)	Внутренний диаметр опорного кольца (D)	Наружный диаметр пришивной манжеты (S)	Высота профиля (в закрытом положении) (h)	Высота профиля (в открытом положении) (H)	Внутренняя площадь опорного кольца (мм ²)
ONXAE-19*	19 Аортальный	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Аортальный	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Аортальный	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Аортальный	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Аортальный	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Аортальный Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Аортальный Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Аортальный Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Аортальный Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Аортальный Conform-X	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Аортальный анатомический	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Аортальный анатомический	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Аортальный анатомический	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Аортальный анатомический	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Аортальный анатомический	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXIM-23**	23 Митральный	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXIM-25	25 Митральный	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXIM-27/29	27/29 Митральный	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXIM-31/33	31/33 Митральный	31–33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Митральный Conform-X	25–33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Доступно не на всех рынках

** Не доступно в США

Расположение измеренных размеров см. на рис. 1. Приведенные значения являются номинальными в пределах допуска.

8.3 Хранение

Дата окончания срока стерильности изделия указана в маркировке на наружной упаковке. Необходимо вести надлежащую инвентаризацию, чтобы в первую очередь имплантировать протезы с более ранними датами окончания срока их годности и не допускать их просрочки. Для защиты клапана до использования он должен храниться в наружной упаковке. Протез следует хранить в чистом, прохладном и сухом месте.

8.4 Принадлежности

Протез клапана сердца Op-X предназначен для использования только с инструментами Op-XLT1 Op-X. Инструменты поставляются отдельным набором, который включает в себя измерители, ротаторы, рукоятку для инструментов и тестер створок. Инструменты предназначены для многократного использования.

ВНИМАНИЕ! Измерители и рукоятки для инструментов имеют сгибаемые металлические участки. Многократное сгибание этих металлических участков может привести к усталости и излому. Чтобы избежать излома инструмента во время использования, перед каждым сгибанием и после него необходимо проверить стержень на наличие трещин на поверхности. Если на поверхности имеются трещины вследствие усталости металла, измеритель и (или) рукоятку для инструментов следует утилизировать и заменить. Для заказа запасных частей свяжитесь со службой поддержки клиентов компании Op-XLT1.

ВНИМАНИЕ! Тестеры створок и ротаторы являются гибкими, но не предназначены для постоянного пребывания в согнутом состоянии.

Измеритель

Измеритель используется для оценки полученного диаметра фиброзного кольца после его подготовки к имплантации. Измеритель имеет гибкий стержень с каждого конца. Измерители для клапанов размером от 19 до 25 мм являются цилиндрическими, а для клапанов размером 27/29 и 31/33 мм — коническими (рис. 3а и 3б). Для облегчения выбора измерителя см. табл. 2.

Измерители-имитаторы

Измерители-имитаторы аортального клапана разработаны для всех размеров аортального клапана (рис. 3а). Они воспроизводят профиль стандартного аортального клапана Op-X. Они используются после определения размера конструкций с пришивной манжетой стандартного, Conform-X или анатомического типа, чтобы убедиться в том, что аортальный клапан устанавливается без обструкции коронарных артерий. Форма измерителей-имитаторов аортального клапана размером от 19 до 25 предназначена для моделирования интра-супра-аннулярной посадки. Измеритель-имитатор аортального клапана размером 27/29 предназначен для моделирования интра-аннулярной посадки.

Рукоятка для инструментов

Рукоятка для инструментов (рис. 4) облегчает удерживание клапана или ротатора во время операции. Рукоятка для инструментов состоит из ручки, сгибаемого стержня и кончика.

Рис. 3а. Измеритель и измеритель-имитатор

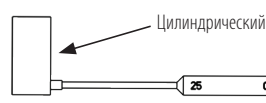


Рис. 3б. Измеритель



Таблица 2. Выбор измерителя

Размер	Тип клапана	Доступные варианты измерителя		Положение опорного кольца
		Тип измерителя	Использование измерителя-имитатора	
19	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
21	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
23	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
25	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
27/29	Аортальный	Конический	ДА	Интра-аннулярно
19*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
21*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
23*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
25*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
27/29*	Аортальный Conform-X	Конический	ДА	Интра-аннулярно
19*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
21*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
23*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
25*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
27/29*	Аортальный анатомический	Конический	ДА	Интра-аннулярно
23*	Митральный	Цилиндрический	НЕТ	Супра-аннулярно
25	Митральный	Цилиндрический	НЕТ	Супра-аннулярно
27/29	Митральный	Конический	НЕТ	Супра-аннулярно
31/33	Митральный	Конический	НЕТ	Супра-аннулярно
25/33	Митральный Conform-X	Цилиндрический или конический	НЕТ	Супра-аннулярно

* Доступно не на всех рынках

Ротатор

Ротатор клапана (рис. 5) используется для переориентации установленного на место клапана и может применяться для проверки подвижности створок. Ротатор состоит из пластиковой головки с тестером створок по центру и с присоединенной рукояткой.

Ротатор может использоваться с присоединенной рукояткой для инструментов или без нее. Чтобы прикрепить ротатор к рукоятке для инструментов, вставьте кончик рукоятки для инструментов непосредственно в прорезь на конце рукоятки ротатора. Ротатор защелкнется после легкого нажатия.

Тестер створок

Тестер створок (рис. 6) — это гибкий стержень с коническими концами. Тестер створок может использоваться для осторожного перемещения створок, чтобы убедиться, что они свободно открываются и закрываются.



Рис. 4. Рукоятка для инструментов

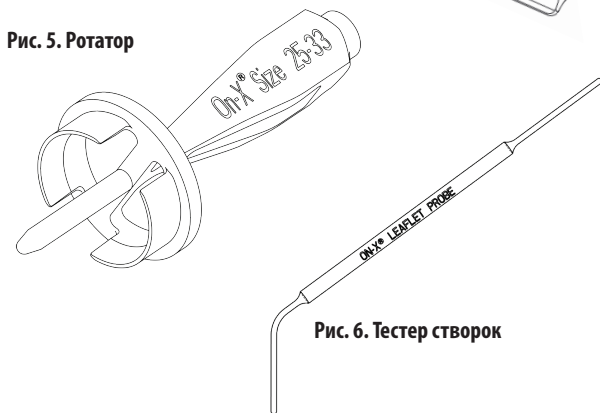


Рис. 5. Ротатор

Рис. 6. Тестер створок

8.5 Чистка и стерилизация принадлежностей

Инструменты для имплантации протеза клапана сердца On-X поставляются отдельно; они НЕСТЕРИЛЬНЫ и перед применением должны пройти очистку и стерилизацию. Необходимо следовать стандартным больничным процедурам очистки хирургического инструментария. Примечание: металлические инструменты изготовлены из титана. Пластиковые инструменты изготовлены из полифенилсульфона. Материалы, используемые в этих инструментах, могут выдержать стандартные режимы паровой и мгновенной паровой стерилизации.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. эти инструменты поставляются НЕСТЕРИЛЬНЫМИ. Их необходимо надлежащим образом очистить и простерилизовать перед каждым использованием.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ стерилизовать инструменты любым методом, кроме паровой стерилизации. При использовании других методов стерилизации возможно повреждение некоторых элементов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. после использования и перед чисткой ротатор необходимо снять с рукоятки. Для снятия ротатора с рукоятки требуется большее усилие, чем для его установки.

9. УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца On-X в следующих случаях:

- протез подвергся падению, повреждению или неосторожному обращению;
- истек срок годности;
- нарушены средства контроля несанкционированного вскрытия;
- серийный номер на ярлыке не соответствует серийному номеру на маркировке контейнера.

9.1 Обучение врачей

Для имплантации протеза клапана сердца On-X специальная подготовка не требуется. Методы имплантации этого протеза аналогичны методам, используемым для имплантации любого механического протеза клапана сердца.

9.2 Стерилизация и повторная стерилизация

Протез клапана сердца On-X поставляется стерильным. Не используйте клапан, если срок стерильности закончился или если после извлечения из наружной упаковки контейнер клапана оказался поврежден или нарушен барьер стерильности. Для организации возврата клапана и получения замены свяжитесь со службой поддержки клиентов компании On-XLTI.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. если во время операции клапан был извлечен из контейнера, но не использован, его не следует возвращать в упаковку или стерилизовать повторно. В этой ситуации клапан необходимо вернуть компании On-XLTI. Прежде чем делать возврат, свяжитесь со службой поддержки клиентов для получения необходимой информации.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. запрещается повторно стерилизовать протез клапана сердца On-X.

9.3 Инструкции по обращению и подготовке

ВНИМАНИЕ! Все манипуляции с протезом выполняйте только с помощью инструментов для протеза клапана сердца On-XLTI On-X. Для выбора размера протеза следует использовать только измерители протеза клапана сердца On-X On-XLTI; использование других измерителей может привести к неправильному выбору клапана.

ВНИМАНИЕ! Не дотрагивайтесь до поверхности клапана с углеродным покрытием пальцами в перчатках или любыми металлическими или абразивными инструментами, так как это может вызвать повреждения поверхности клапана, невидимые невооруженным глазом, которые могут привести к ускоренной структурной дисфункции клапана, выпадению створки или создать центр формирования тромба.

ВНИМАНИЕ! Во избежание повреждения протеза не прилагайте чрезмерных усилий к опорному кольцу или створкам.

Нестерильная операционная медсестра

1. Проверьте срок годности на наружной упаковке.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца On-X, если срок его годности истек. Если клапан не был использован, его пластиковый контейнер не поврежден, но срок стерильности закончился, клапан следует вернуть в компанию On-XLTI.

2. Извлеките контейнер клапана и вкладыши, вложенные в упаковку, из наружной упаковки. Осмотрите контейнер на наличие повреждений.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если протез подвергался падению, повреждению или неосторожному обращению. При обнаружении повреждений используйте другой протез и организуйте возврат неиспользованного изделия в службу поддержки клиентов компании Op-XLTI.

3. Заполните регистрационную карточку имплантата настолько, насколько позволяет местное законодательство, и как можно скорее верните компании Op-XLTI. Это позволяет занести пациента в базу данных для отслеживания, что может иметь важное значение для будущих уведомлений о клапане. Карточку пациента выдайте пациенту или поместите ее в историю болезни.
4. Откройте наружный контейнер

Упаковка с откручиваемой крышкой: поверните крышку против часовой стрелки до упора, а затем снимите крышку с контейнера (рис. 7а).

Упаковка с отлепляемой крышкой Tyvek®: возьмитесь за отделяющийся уголок крышки и потяните ее назад в направлении центра контейнера (рис. 8а). Продолжайте тянуть до тех пор, пока крышка полностью не снимется.

5. Стерильная операционная медсестра может извлечь внутренний контейнер из наружного, аккуратно подняв его за язычок на верхней части внутреннего контейнера (рис. 7б или рис. 8б). Затем внутренний контейнер размещают на столе для инструментов. Или внутренний контейнер можно поместить в стерильную зону, осторожно перевернув внешний контейнер на небольшой высоте над стерильной зоной (рис. 7с или рис. 8с), чтобы внутренний контейнер выскользнул в стерильную зону.

Стерильная операционная медсестра/хирург:

1. Проверьте средства контроля несанкционированного вскрытия на внутреннем контейнере.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если средства контроля несанкционированного вскрытия нарушены. Если средства контроля несанкционированного вскрытия нарушены, используйте другой клапан и организуйте возврат через службу поддержки клиентов компании Op-XLTI.

2. Откройте внутренний контейнер, осторожно скрутив крышку, чтобы сломать средство контроля несанкционированного вскрытия (рис. 9), и затем подняв крышку вверх.
3. Вдавите кончик рукоятки для инструмента в прорезь на держателе клапана, пока она надежно не зафиксируется в этом положении (рис. 10). Осторожно извлеките клапан вверх из контейнера и сдвиньте пластинку держателя в сторону от держателя.

Аккуратно и легко возьмитесь рукой в перчатке за пришитую манжету и осторожно поверните рукоятку для инструмента в обе стороны. Клапан должен свободно вращаться в опорном кольце. Остановите проверку вращения так, чтобы ориентационная метка была совмещена с осью вращения.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если отсутствует свободное вращение клапана. Используйте другой клапан и организуйте возврат через службу поддержки клиентов компании Op-XLTI.

Конструкция с откручиваемой наружной крышкой

Рис. 7а. Открутите наружную крышку



Рис. 7б. Извлеките за язычок...

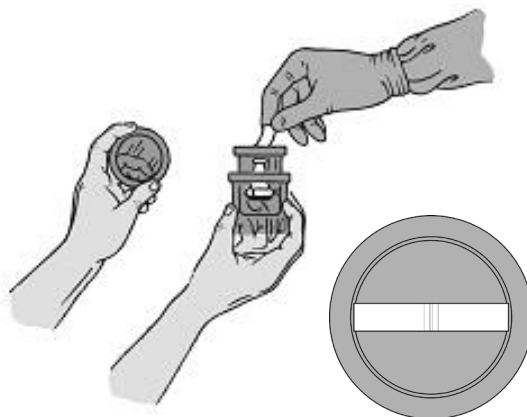
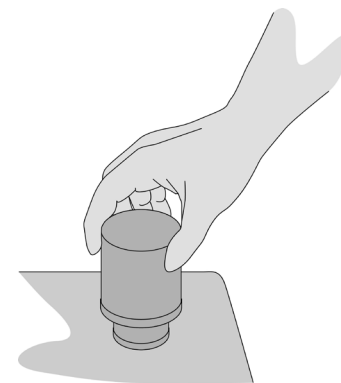


Рис. 7с. ...или переверните на стерильную зону



Конструкция с отлепляемой крышкой

Рис. 8а. Отлепите наружную крышку



Рис. 8б. Извлеките за язычок...

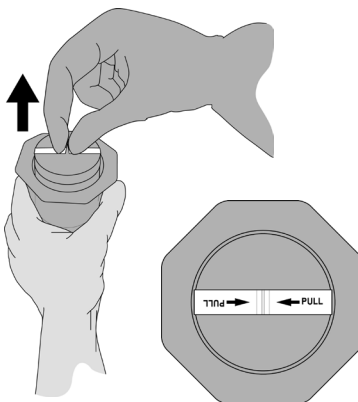


Рис. 8с. ...или переверните на стерильную зону

Рис. 9. Открывание наружного контейнера

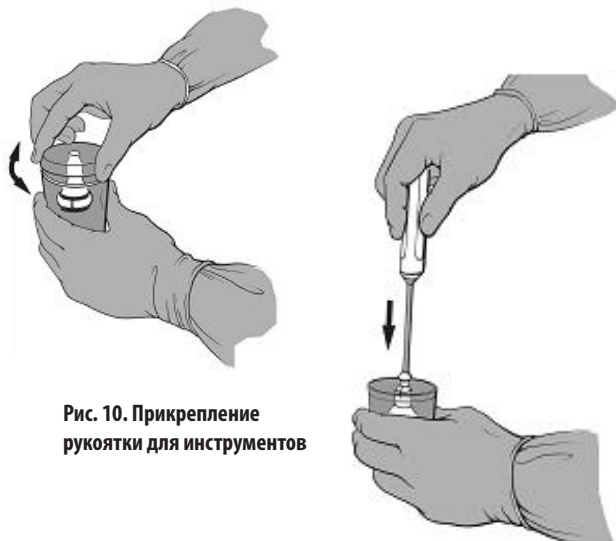


Рис. 10. Прикрепление рукоятки для инструментов

- Сравните серийный номер на ярлыке с маркировкой на внешнем контейнере.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если серийный номер на ярлыке не совпадает с номером в маркировке на контейнере. Используйте другой клапан и организуйте возврат через службу поддержки клиентов компании Op-XLT1.

- Снимите ярлык с серийным номером, перерезав нить, которой он прикреплен к клапану. При желании ярлык сразу же после его удаления можно использовать для проверки на стерильность с помощью стандартных методов посева.
- Теперь клапан готов к имплантации. Чтобы облегчить позиционирование во время имплантации, стержень рукоятки для инструмента можно изогнуть; для этого нужно взяться за концы рукоятки и стержня и согнуть. Не дотрагивайтесь до клапана.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. НЕ используйте клапан в качестве рычага при изгибании рукоятки для инструмента. Это может повредить клапан и привести к механической поломке.

9.4 Имплантация устройства

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. все вспомогательные инструменты перед использованием необходимо чистить и стерилизовать согласно инструкциям на инструменты.

Определение размера

Для определения размера фиброзного кольца следует использовать только измерители протеза клапана сердца Op-X. Измерители имеют цилиндрические и конические концы, а также конец-имитатор аортального клапана. Для облегчения выбора измерителя см. табл. 2.

Цилиндрические измерители соответствуют размерам клапанов от 19 до 25 мм. Конические измерители соответствуют размерам клапанов 27/29 и 31/33 мм. Эти типы измерителей могут использоваться как для аортального, так и митрального клапанов.

Правильный размер клапана определяется при достижении удобной, не тесной посадки измерителя в фиброзном кольце. Когда найдена удобная посадка, соответствующий размер клапана будет указан на измерителе. Протез митрального клапана Op-X Conform-X можно использовать, если удобная посадка достигается при размере от 25 до 33.

Измерители-имитаторы аортального клапана разработаны для всех размеров аортального клапана. Для аортальных клапанов размером от 19 до 25 мм измерители-имитаторы аортального клапана используются для проверки надлежащей посадки аортального клапана в фиброзном кольце и отсутствия обструкции коронарных артерий. Аортальные клапаны размером от 19 до 25 мм с конфигурацией пришивной манжеты стандартного, Conform-X или анатомического типа предназначены для такой посадки в фиброзное кольцо при имплантации, при которой обнаженная расширенная часть с покрытием из углерода вводится в фиброзное кольцо, а пришивная манжета располагается интра-супра-аннулярно (рис. 11).

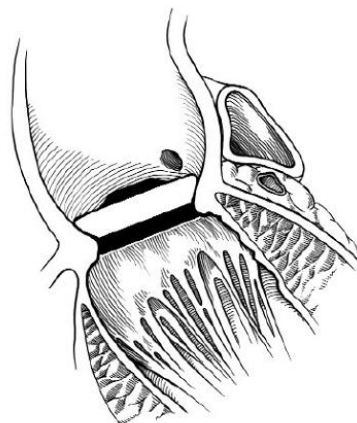
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. НЕ примеряйте пришивную манжету аортального клапана размером от 19 до 25 мм для посадки внутрь фиброзного кольца.

Аортальные клапаны размером 27/29 с конфигурацией пришивной манжеты стандартного, Conform-X или анатомического типа предназначены для интра-аннулярной посадки. Для имитации такой посадки разработан измеритель-имитатор аортального клапана.

Все митральные клапаны, включая протез митрального клапана Op-X Conform-X, предназначены для супра-аннулярной посадки (рис 12).

ВНИМАНИЕ! Избегайте использования клапанов большего размера, так как это может помешать нормальной работе клапана.

Рис. 11. Аортальные измерители-имитаторы используются для проверки аортального клапана



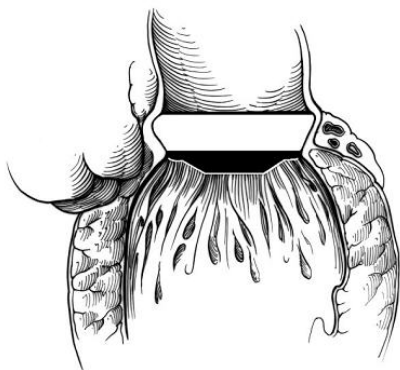
9.5 Методики наложения швов

Для вшивания клапана могут использоваться различные методики в зависимости от предпочтений хирурга, выполняющего имплантацию, и состояния пациента. Конструкция аортального клапана предусматривает прилегание тканей фиброзного кольца к расширению опорного кольца. Среди хирургов существует общий консенсус в том, что невывернутый прерывистый матрасный шов, с прокладкой или без, обеспечивает наилучшее прилегание фиброзного кольца к внешней поверхности расширения опорного кольца протеза.

Митральные клапаны, как правило, имплантировались с использованием вывернутого прерывистого матрасного шва, с прокладкой или без, хотя методики наложения невывернутых и непрерывных швов тоже применялись с успехом.

ВНИМАНИЕ! При посадке клапана убедитесь, что ни шовный материал, ни анатомические структуры не мешают движению створок. Возможность вращения клапана может быть полезной для предотвращения возникновения аномальной остаточной патологии, которая может мешать движению створок.

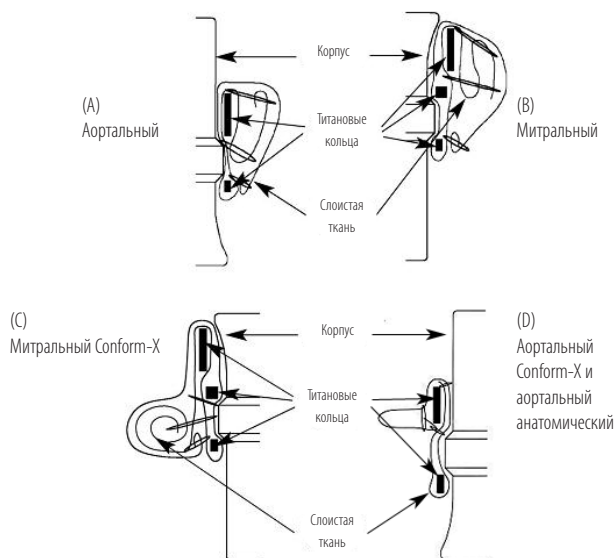
Рис. 12. Супра-аннулярная посадка клапана



Швы должны проходить через срединную точку пришивной манжеты. Это дает возможность пришивной манжете сохранять гибкость и соответствовать фиброзному кольцу. Это также позволяет избежать контакта иглы с титановыми кольцами, которые находятся в толще пришивной манжеты (рис 13). Ориентационные метки на пришивной манжете могут использоваться для облегчения наложения швов.

ВНИМАНИЕ! В случае анатомической пришивной манжеты швы на трех комиссурах клапана должны соответствовать трем ориентационным меткам на пришивной манжете.

Рис. 13. Поперечные сечения пришивных манжет

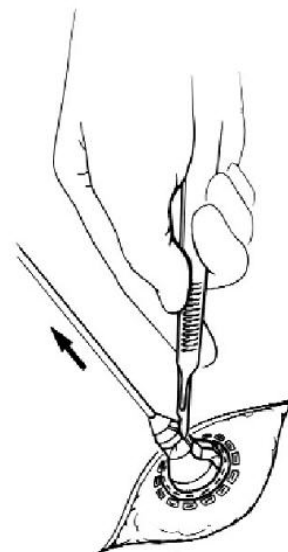


Когда все швы наложены по месту, клапан продвигают в фиброзное кольцо и швы затягивают. В случае имплантации клапанов аорты рекомендуется затягивать первые три узла на одинаковом расстоянии друг от друга, и на середине расстояния между комиссурами для стабилизации клапана в фиброзном кольце. Держатель извлекается из клапана путем осторожного перерезания удерживающей нити, как показано на рис. 14; затем держатель клапана с рукояткой осторожно поднимают вверх от клапана.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. НЕ пытайтесь вставить держатель клапана обратно в клапан, после того как он был извлечен. В аортальных и митральных клапанах используются однонаправленные держатели, специфичные для каждого типа клапана. (Рис 2.)

ВНИМАНИЕ! Узлы швов необходимо коротко обрезать, чтобы избежать возможных помех движению створок.

Рис. 14. Снятие держателя клапана



9.6 Оценка движения створок и вращения клапана

Проверка движения створок

После установки клапана на место необходимо проверить свободное движение створок. Чтобы проверить подвижность створок, осторожно подвигайте створки отдельным тестером створок или тестером на ротаторе и убедитесь, что они открываются и закрываются свободно.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Проверяйте подвижность створок только с помощью тестера створок Op-XLTI Op-X или тестера створок на конце ротатора.

Вращение

Если створки не двигаются свободно, осторожно вращайте клапан в любую сторону, пока он не достигнет положения, при котором створкам ничего не мешает.

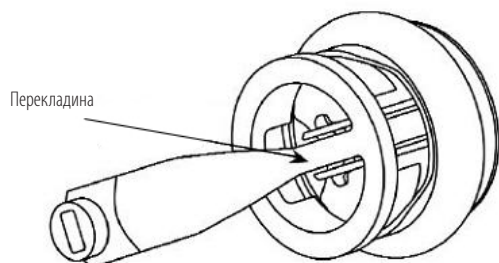
ВНИМАНИЕ! Не пытайтесь поворачивать клапан, если возникает какое-либо ощутимое сопротивление вращению. Крутящий момент, необходимый для вращения установленного на место клапана, должен быть примерно таким же, как и при проверке вращения перед имплантацией. Если для поворота требуется заметно больший крутящий момент, остановите попытку вращения. Если необходимо повернуть клапан, но это невозможно сделать, удалите клапан.

Ротатор может использоваться с присоединенной рукояткой для инструментов или без нее. В случае необходимости присоедините рукоятку для инструментов к ротатору, вставив кончик рукоятки в прорезь на конце рукоятки ротатора и вдавив ее до надежного защелкивания.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. для вращения установленного на место клапана следует использовать только ротор Op-XLTI Op-X. Используйте только ротор соответствующего размера. Использование ротора неправильного размера может повредить клапан.

Аккуратно вставьте ротор клапана в клапан так, чтобы тестер створок находился между створками, а переключатель — параллельно оси их поворота, пока он легко не сядет на место (рис. 15).

Рис. 15. Установка ротора клапана



ВНИМАНИЕ! При установке ротора не должно ощущаться сопротивления. Если сопротивление возникает, прекратите продвижение ротора, извлеките его и скорректируйте положение, прежде чем пробовать снова его вставить.

Повторите проверку движения створок после вращения. Если свободного движения створок достичь не удастся, удалите клапан.

9.7 Ориентация клапана

Аортальный клапан:

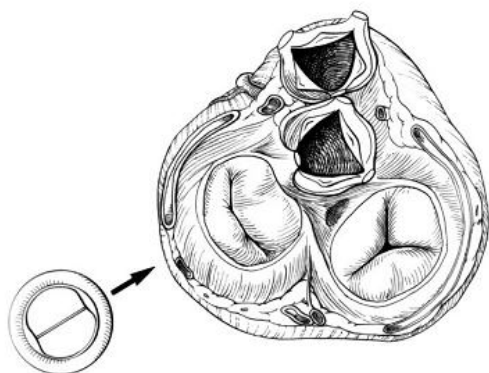
По данным клинических исследований не существует предпочтительной ориентации протеза аортального клапана сердца Op-X с конфигурацией пришивной манжеты стандартного, Conform-X или анатомического типа.

ВНИМАНИЕ! После имплантации клапана визуально проверьте, что в устьях коронарных артерий нет никаких препятствий.

Митральный клапан:

Публикации свидетельствуют, что ось вращения митрального клапана должна быть расположена перпендикулярно анатомической оси. См. рис. 16.

Рис. 16. Ось вращения митрального клапана расположена перпендикулярно анатомической оси



Митральный стандартный и Conform-X

10. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

10.1 Совместимость с магнитно-резонансной томографией (МРТ)

*Примечание. Следующие результаты МРТ применимы ко всем размерам протезов клапана сердца Op-X и конфигурациям пришивных манжет.



Условная совместимость с МРТ:

Протез клапана сердца Op-X (протез митрального клапана сердца Conform-X, размер 25–33*) определен как условно совместимый с МРТ согласно терминологии Американского общества по испытанию и материалам (ASTM International), код: F2503-08. «Маркировка медицинских устройств и других предметов для безопасной эксплуатации в магнитно-резонансной среде». ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Доклинические испытания показали, что протез митрального клапана сердца Conform-X Op-X, размер 25–33, является условно совместимым с МРТ. Пациента с этим устройством можно безопасно сканировать сразу после его имплантации при создании таких условий:

Постоянное магнитное поле:

- постоянное магнитное поле 3 Тл или менее;
- максимальный пространственный градиент магнитного поля 720 Гс/см или меньше.

Нагрев, вызванный МРТ:

При доклинических испытаниях протез клапана сердца Op-X (протез митрального клапана сердца Conform-X, размер 25–33) показал следующее повышение температуры во время МРТ в течение 15-минутного сканирования (т.е. для импульсной последовательности) в системе МРТ 3 Тл (3 Тл/128 МГц, Excite, HDx, программное обеспечение 14X.M5, производитель — General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

максимальное повышение температуры — 1,6 °С.

Таким образом, испытания на нагрев, вызванный МРТ, для протеза митрального клапана сердца Conform-X Op-X, размер 25–33, при 3 Тл с помощью РЧ-катушки приема/передачи для тела на МР-системе с усредненным удельным коэффициентом поглощения (SAR) 2,9 Вт/кг (т.е. калориметрически измеренное усредненное значение для всего тела составляет 2,7 Вт/кг), показало, что максимальное повышение температуры, наблюдавшееся в этих конкретных условиях, равно или меньше 1,6 °С.

Информация об артефактах:

Качество МР-изображения может снижаться, если область исследования полностью совпадает или находится относительно близко к области расположения протеза митрального клапана сердца Conform-X On-X, размер 25–33. Поэтому может потребоваться оптимизация параметров МР-визуализации для компенсации воздействия этого устройства.

Импульсная последовательность	Размер пустот сигнала (мм ²)	Ориентация плоскости
T1-SE	1 090	Параллельная
T1-SE	686	Перпендикулярная
GRE	1 478	Параллельная
GRE	1 014	Перпендикулярная

10.2 Возврат изделий

Для возврата любого изделия требуется предварительное разрешение службы поддержки клиентов компании On-XLTI. По любым вопросам относительно клапана или для получения разрешения на возврат свяжитесь со службой поддержки клиентов.

Лицензия в соответствии с патентами США №№ 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; серийный № 09/010,449 разрешен; серийный № 09/224,816 разрешен; а также другие ожидаемые разрешения и патенты.

11. ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ**11.1 Регистрация пациента**

Каждая упаковка с клапаном содержит карточку пациента и регистрационную карточку имплантата. В соответствии с требованием компании On-XLTI регистрационную карточку имплантата необходимо безотлагательно заполнить и отправить один экземпляр по почте в центр обслуживания клиентов компании On-XLTI. При имплантации нескольких клапанов заполняйте отдельную карточку для каждого клапана. Компания On-XLTI будет использовать эти данные для рассылки сообщений и пополнения инвентарного запаса в медицинском учреждении. Вся информация пациента остается строго конфиденциальной, а информация, идентифицирующая пациента, может не раскрываться, если это разрешено местным законодательством.

11.2 Карточка пациента

Карточка пациента поставляется с протезом. Пациентам необходимо порекомендовать заполнить карточку и всегда иметь ее при себе.

11.3 Информационный буклет для пациентов

Компания On-XLTI подготовила информационный буклет для пациентов, который врач может выдать пациенту перед выпиской. Копии этой брошюры можно получить по запросу у торгового представителя компании On-XLTI.

12. ОТКАЗ ОТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ГАРАНТИЙ

В связи с вышеперечисленными осложнениями, которые могут возникнуть при использовании любого протеза клапана сердца, и вероятностью нанесения вреда до, во время или после имплантации, что также было отмечено ранее, компания On-XLTI гарантирует только соответствие изделия стандартным спецификациям компании On-XLTI. Компания On-XLTI не предоставляет никаких гарантий относительно функционирования используемого изделия, а также компания On-XLTI не берет на себя никакой ответственности за риски, возникающие в результате использования этого изделия. Покупатель берет на себя ответственность за все риски, связанные с использованием изделия. Компания On-XLTI отказывается от всех других гарантий относительно изделия, явных или подразумеваемых, включая, среди прочего, гарантии товарной ценности или пригодности для достижения конкретных целей. Компания On-XLTI не несет ответственности за любые прямые, специальные, косвенные или случайные убытки, ущерб или расходы, связанные с использованием продукта. Никто не имеет полномочий изменять любые из этих условий или возлагать на компанию On-XLTI любую дополнительную ответственность или требование гарантий в связи с использованием продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клиническая информация в соответствии с требованиями FDA (США)

1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В ходе предпродажного исследования в Европе всего было имплантировано 184 протеза аортального клапана On-X у 184 пациентов в 11 центрах. Средний период наблюдения составил 2,2 года (в диапазоне от 0 до 4,0 лет) в общей сложности 411,8 пациенто-лет. Было имплантировано 229 клапанов в митральном положении у 229 пациентов в 16 центрах. Средний период наблюдения за митральными имплантациями составил 1,8 года (в диапазоне от 0 до 4,5 лет) в общей сложности 417,9 пациенто-лет.

В аортальной группе пациентов в ходе исследования в общей сложности произошло 7 случаев смерти и 2 из них характеризовались как связанные с клапаном. Причинами смерти, связанной с аортальным клапаном, были ранняя тромбоэмболия (1 пациент) и внезапная смерть по неизвестной причине (1 пациент). В митральной группе пациентов в ходе исследования в общей сложности произошло 18 случаев смерти и 3 из них характеризовались как связанные с клапаном. Причинами смерти, связанной с митральным клапаном, были раннее профузное кровотечение (1 пациент) и внезапная смерть по неизвестной причине (2 пациента).

1.1 Наблюдаемые нежелательные явления

Нежелательные явления, зарегистрированные в клиническом исследовании, показаны в табл. 3 и 4.

2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Предпродажные клинические испытания

Предпродажные клинические испытания протеза клапана сердца On-X были направлены на изучение безопасности и эффективности клапана при замене аортального и митрального клапанов. Пациенты, нуждающиеся в изолированной замене аортального клапана, с 1996 по 2000 годы в 11 центрах включались в международное многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование с ретроспективным контролем. Пациенты, нуждающиеся в изолированной замене митрального клапана, с 1996 по 2001 годы в 16 центрах включались в международное многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование с ретроспективным контролем.

Аортальная группа состояла из 184 пациентов (121 мужчина, 63 женщины) в возрасте от 20 до 80 лет (в среднем 60,2 лет). Совокупный период наблюдения составил 411,8 пациенто-лет со средним периодом наблюдения 2,2 года ($SD = 0,8$ лет, диапазон = от 0 до 4,0 лет). Митральная группа состояла из 229 пациентов (86 мужчин, 143 женщины) в возрасте от 21 до 78 лет (в среднем 59,2 лет). Совокупный период наблюдения составил 417,9 пациенто-лет со средним периодом наблюдения 1,8 года ($SD = 1,3$ лет, диапазон = от 0 до 4,5 лет). В табл. 5 и 6 представлены предоперационные и послеоперационные демографические данные пациентов. На диаграмме 1 показано количество пациентов с имплантами в зависимости от длительности наблюдения. В табл. 7 представлена информация про имплантации в зависимости от разных размеров клапана, в том числе количество пациентов с имплантатами и число пациенто-лет.

Конечными критериями оценки безопасности, анализируемыми в исследованиях, являлись осложнения; для подтверждения наличия или отсутствия некоторых осложнений использовались анализы крови. Результаты исследования безопасности представлены в табл. 3 и 4. Конечными критериями оценки эффективности была оценка на основе классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и эхокардиографических оценок. Оценка по критериям NYHA и анализы крови производились до, во время и после операции в период от 3-го до 6-го месяца, через год и далее ежегодно. Гемодинамические данные собирали при выписке и через год. В табл. 8 и 9 представлены эти результаты исследования эффективности.

2.2 Постпродажное клиническое испытание более низкой целевой дозы антикоагулянтов

Проспективное рандомизированное клиническое испытание антикоагулянтной терапии (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial — PROACT) предназначено для оценки безопасности и эффективности лечения пациентов с имплантированным протезом клапана сердца On-X менее агрессивной антикоагулянтной терапией, чем рекомендуемая в настоящее время Американской коллегией кардиологов/Американской кардиологической ассоциацией (ACC/AHA) или Американской коллегией специалистов в области торакальной медицины (ACCP) для пациентов с имплантированным двустворчатым механическим протезом сердца. Первая отобранная в исследование и проанализированная когорта пациентов использовалась для сравнения стандартной антикоагулянтной терапии с достижением целевого международного нормализованного отношения (MHO) на уровне от 1,5 до 2,0 у пациентов высокого риска, нуждающихся в замене аортального клапана (AVR).

Дизайн исследования и отбор пациентов

Часть исследования PROACT, включающая пациентов высокого риска с AVR, представляет собой проспективное рандомизированное открытое контролируемое клиническое испытание, в котором сравнивались исходы после замены аортального клапана протезом On-X. Это многоцентровое испытание, проводимое в 36 центрах в Северной Америке, 35 из которых расположены в США, а 1 центр — в Канаде. Всего в данную когорту для проведения AVR у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболии и тромбоза клапана было отобрано 425 пациентов. Отбор участников группы с высоким риском для AVR был начат в июне 2006 года и закончен в октябре 2009 года. Для этого отчета были доступны данные последующего наблюдения до 1 сентября 2014 года. Первичными конечными точками были определены частота случаев развития тромбоэмболии, тромбоза клапана, кровотечения, повторной операции, эксплантации и смертности по любой причине и по причинам, связанным с клапаном, в соответствии с рекомендациями Общества торакальных хирургов/Американской ассоциации торакальной хирургии (STS/AATS) в отношении клинических исследований клапанов. Отсутствие превосходства в эффективности между двумя группами оценивалось на основании совокупной частоты тромбоэмболии, тромбоза клапанов, кровотечения, при этом предел не меньшей эффективности составлял 1,5 % (абсолютное значение). Размер выборки оценивался с помощью одностороннего теста пропорции с ошибкой I типа 0,05 и мощностью 80% для проверки гипотезы об отсутствии превосходства в эффективности.

Критерии включения пациентов в исследование

Установлены такие критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с клиническими показаниями для изолированной операции AVR.

2. Пациенты со следующими состояниями, определяющими их в группу «высокого риска»: хроническая фибрилляция предсердий, фракция выброса левого желудочка < 30 %, расширение левого предсердия > 50 мм в диаметре, спонтанное эхо-контрастирование в левом предсердии, патологические васкулярные проявления, неврологические явления, гиперкоагуляция (как определено ниже), аневризмы левого или правого желудочка, отсутствие реакции тромбоцитов на аспирин или клопидогрель и женщины, получающие заместительную терапию эстрогенами.

3. Сопутствующая операция на сердце, включая такие разрешенные вмешательства, как коронарное шунтирование, пластика митрального или трехстворчатого клапана, коррекция восходящей аорты и операция «лабиринт».

4. Взрослые пациенты (не меньше 18 лет)

Критерии исключения пациентов из исследования

Установлены такие основные критерии исключения пациентов из исследования:

1. Замена клапана в правых отделах сердца.
2. Замена двух клапанов (аортального и митрального).
3. Пациенты с активным эндокардитом на момент имплантации.
4. Предшествующее подтвержденное или подозреваемое тромбоэмболическое явление или тромбоз, возникший или разрешившийся в течение последнего года до включения в исследование.
5. Пациенты с неотложными состояниями.

Состояние гиперкоагуляции у пациентов с AVR определялось на основании следующих анализов крови, выполняемых до операции и до начала терапии варфарином: резистентность к активированному протеину С (мутации Лейдена фактора V), мутации протромбина, активность антипротромбина III, активность протеина С, активность протеина S, активность фактора VIII и холестерина липопротеинов низкой плотности. Резистентность к аспирину или клопидогрелю у пациентов с AVR определялась на основании следующих лабораторных анализов: для аспирина содержание 11-дегидротромбоксана В2 в моче (позже заменено на содержание тромбоксана А2 в крови) и для клопидогреля ингибирование P2Y12.

Рандомизация пациентов в экспериментальную и контрольную группы

В течение первых 3 месяцев после операции все пациенты получали стандартную терапию варфарином с целевым МНО от 2,0 до 3,0 в сочетании с аспирином 81 мг ежедневно. Через 90 дней после операции проводили рандомизацию с использованием стандартного алгоритма рандомизации с помощью вихря Мерсенна через модуль рандомизации онлайн.

Экспериментальная группа: в течение первых 3 месяцев после операции пациенты получали терапию варфарином с целевым МНО от 2,0 до 3,0 в сочетании с аспирином в дозе 81 мг в день. Через 3 месяца доза варфарина была снижена для достижения целевого МНО от 1,5 до 2,0, с сохранением приема аспирина в дозе 81 мг в день.

Контрольная группа: после операции в течение всего периода исследования пациенты получали терапию варфарином с целевым МНО от 2,0 до 3,0 в сочетании с аспирином в дозе 81 мг в день.

Любой пациент в экспериментальной группе, перенесший тромбоэмболическое явление, переводился на стандартную терапию антикоагулянтами (МНО 2,0–3,0 плюс аспирин 81 мг в день), хотя такие пациенты оставались в экспериментальной группе как начавшие проходить лечение.

Первичные конечные точки

Первичные конечные точки включали явления массивного кровотечения, явления незначительного кровотечения, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), ишемический инсульт, периферическую тромбоземболию, тромбоз клапана, сочетание этих событий, повторную операцию, эксплантацию и смертность по любой причине и по причинам, связанным с клапаном.

Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки включали эндокардит, гемолиз, гемолитическую анемию, околоклапанную регургитацию, структурную и неструктурную дисфункцию клапана, сохранение функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) после операции и показатели эхокардиографической гемодинамики (пиковый градиент, средний градиент, площадь эффективного отверстия и клапанная регургитация).

График последующего наблюдения

Последующее наблюдение за пациентами осуществлялось путем их личной явки в центры исследования через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после операции, а затем ежегодно в течение 2–5 лет и в некоторых случаях 8 лет после операции до достижения необходимого числа 800 пациенто-лет последующего наблюдения в соответствии с требованиями FDA. Во время этих визитов выполнялась электрокардиография или эхокардиография в соответствии с требованиями протокола и по клиническим показаниям. У всех пациентов, получавших терапию варфарином, последующее наблюдение включало сбор данных еженедельного анализа МНО в домашних условиях по центральному телефону или через базу данных онлайн. Период последующего наблюдения длился до 1 сентября 2014 года и был завершен у 98 % пациентов.

Контроль МНО

При рандомизации все пациенты получили монитор для анализа МНО в домашних условиях. Контроль МНО осуществлялся с помощью еженедельного анализа в домашних условиях, а центрами клинического исследования проводилась коррекция дозы варфарина для минимизации колебаний МНО и доведения до максимума времени нахождения МНО в целевом диапазоне. Соответствие требованиям домашнего мониторинга определялось частотой ежемесячных анализов.

Статистический анализ

В качестве количественных показателей использовалась описательная статистика, в том числе среднее и стандартное отклонение. К ранним нежелательным явлениям относились те, что произошли до рандомизации; явления рассчитывались в процентах. Линеаризованная частота поздних (пострандомизационных) нежелательных явлений в %/пациенто-лет (пац.-лет) рассчитывалась на выборке для оценки безопасности, которая включала всех пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Кривые таблиц оценки функции выживания по методу Каплана-Мейера рассчитывались для промежутка времени до возникновения явления, от момента рандомизации до первого явления. Анализ проводился с использованием статистического программного обеспечения Statistical Analysis Systems версии 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С июня 2006 года по октябрь 2009 года в группы для исследования PROACT, включающие пациентов высокого риска для AVR, было отобрано 425 пациентов. Из этих 425 пациентов через 3 месяца после операции 185 пациентов были рандомизированы в экспериментальную группу, а 190 — в контрольную группу. Период последующего наблюдения в среднем составлял 3,82 года и длился до 1 сентября 2014 года (878,6 пац.-лет в контрольной группе и 766,2 пац.-лет в экспериментальной группе). Остальные 50 пациентов были исключены из клинического испытания до рандомизации по следующим причинам: смерть (n = 8), исключение по протоколу в связи с нежелательными явлениями (n = 10), другое оперативное вмешательство или отсутствие операции (n = 14), выход из исследования по решению пациента или врача (n = 11), исключение по критериям протокола (n = 3), эксплантация (n = 1) и утрата контакта для последующего наблюдения (n = 3). Средний возраст на момент операции составлял 55,8 ± 12,0 лет (диапазон 22–85) в контрольной группе и 54,1 ± 13,0 лет (диапазон 20–83) в экспериментальной группе (p = 0,187). В контрольной и экспериментальной группах соответственно 81 % и 80 % пациентов составляли мужчины (p = 0,898).

Сравнение двух групп в отношении патологических особенностей нативных клапанов, характера поражения клапанов, функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до операции, клинических факторов риска и лабораторных отклонений приведены в таблице 10. Статистически значимой разницы не найдено.

Считалось, что пациенты минимально соответствуют требованиям, если делают анализ по крайней мере два раза в месяц, примерно в два раза чаще, чем при обычном мониторинге МНО в амбулаторных условиях. Считалось, что пациенты полностью соответствуют требованиям, если делают анализ по крайней мере 2–3 раза в месяц. При идеальном мониторинге в домашних условиях средний интервал между анализами составляет 7 дней. В настоящем исследовании средний интервал между анализами составлял 9 дней в обеих группах. Более 80 % пациентов минимально соответствовали требованиям мониторинга в домашних условиях, >20 % идеально соответствовали, и 96 % всех пациентов пытались сделать анализ

на дому по крайней мере один раз. И наконец, 4 % пациентов полностью отказались от мониторинга МНО на дому и их мониторинг осуществляли местные врачи при посещениях клиники. Среднее МНО составляло 1,89 ± 0,49 (медиана 1,80) у пациентов экспериментальной группы (целевое значение 1,5 – 2,0) и 2,50 ± 0,63 (медиана 2,40) у пациентов контрольной группы (целевое значение 2,0 – 3,0).

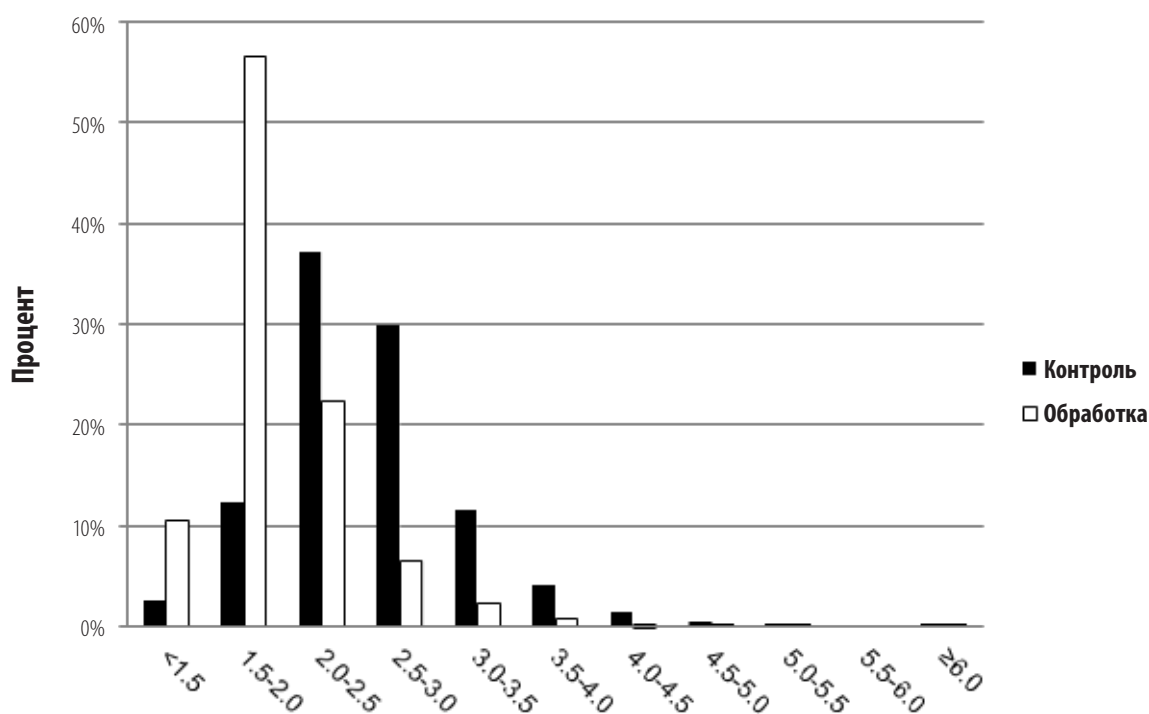
На рис. 17 показано распределение значений МНО по группам, где видно, что в экспериментальной группе поддерживались более низкие уровни МНО. Процент значений МНО в пределах целевого диапазона составлял 64,1 % в экспериментальной группе и 70,4 % в контрольной группе. Процент значений диапазона в экспериментальной группе был одинаков с контрольной группой, несмотря на более узкий целевой диапазон. Среднее и медианное значения МНО были в пределах целевого диапазона в обеих группах. Процент показаний >3,0 или <1,5 составлял соответственно 17,3 % в контрольной группе и 13,5 % в экспериментальной группе.

Частота явлений первичных конечных точек представлена в таблице 11. Линеаризованная частота поздних явлений свидетельствует, что в экспериментальной группе отмечается более низкая частота случаев как массивных, так и незначительных кровотечений.

Частота тромботических явлений в обеих группах оказалась одинаковой. Разница в частоте случаев кровотечений между двумя группами была заметно в пользу экспериментальной группы. Кроме того, показатели смертности в обеих группах были одинаковыми; частота всех других вторичных связанных с клапаном явлений, не показанных в таблице 11, составляла <1 %/пац.-лет и также была одинакова в обеих группах.

До рандомизации 4 пациента умерли в течение первых 30 дней и еще 4 пациента умерли в период от 30 до 90 дней. 4 ранние смерти были вызваны кардиогенным шоком, полиорганной недостаточностью, бивентрикулярной недостаточностью и атероземболической болезнью почек, ведущей к почечной недостаточности; все осложнения возникли в течение 2 дней после операции. 4 смерти, произошедшие в период от 30 до 90 дней после операции, были вызваны внезапной смертью неясной

Рис. 17. Распределение МНО



этиологии, протетическим эндокардитом, внутримозговым кровоизлиянием и аритмией.

После рандомизации распространенность случаев внезапной смерти была одинаковой в обеих группах (3 в каждой группе). Наблюдалось 3 кардиологические смерти в контрольной группе и ни одной в экспериментальной группе. Причинами смертности, связанной с клапаном, были 2 церебральных кровотечения и 1 желудочно-кишечное кровотечение в контрольной группе, а также 1 ишемический инсульт и 1 церебральное кровотечение в экспериментальной группе. Остальные случаи смертей в позднем периоде по оценкам независимых экспертов были не связаны с клапаном и их было по 7 в каждой группе.

Качественная оценка повторных операций и эксплантаций показала, что типы и причины повторных операций и эксплантаций были одинаковыми в обеих группах. До рандомизации наиболее распространенным хирургическим вмешательством была ревизия в связи с периперационным кровотечением, которая проводилась 22 раза (5,2 % от 425 пациентов или около половины всех случаев периперационных кровотечений). Вторым наиболее распространенным вмешательством была установка нового кардиостимулятора в течение 14 дней, которая была выполнена 19 пациентам (4,5 % от 425 пациентов). Другие вмешательства на раннем этапе проводились по поводу кровотечения, протетического эндокардита, повторной фиксации грудины и невыявленной беременности; каждое явление наблюдалось один раз. После рандомизации повторные связанные с клапаном операции были обусловлены протетическим эндокардитом, околоклапанной регургитацией, тромбозом, периферической тромбэктомией, кровотечением и трансплантацией сердца. В целом частота повторных операций после рандомизации составила 0,46 %/пац.-лет в контрольной группе и 0,91 %/пац.-лет в экспериментальной группе, а частота эксплантаций — 0,34 % в контрольной группе и 0,91 % в экспериментальной группе. Типы и количество повторных операций и эксплантаций были одинаковыми в обеих группах.

ТИА определялась как неврологический дефицит, длящийся ≤ 3 дней. В контрольной группе наблюдалось семь (7) случаев ТИА средней продолжительностью 1,6 дня, в экспериментальной группе — 11 случаев средней продолжительностью 1 день. Все они проявлялись кратковременной слепотой, онемением, слабостью или покалыванием у пациентов, у которых на компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии не выявлены нарушения кровообращения или свежий инфаркт мозга. В контрольной группе наблюдалось семь (7) случаев ишемического инсульта, в экспериментальной группе — 6 случаев. Из них по 3 случая в контрольной и экспериментальной группах разрешились в течение 3 дней, но результаты компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии выявили патологию. У четырех (4) пациентов контрольной группы и 2 пациентов экспериментальной группы наблюдался постоянный неврологический дефицит, а 1 пациент экспериментальной группы умер от инсульта на второй день после операции. Распространенность неврологических тромбозомболических явлений в обеих группах была одинаковой, как показано в таблице 11.

Тромбоз клапана качественно отличался от тромбозомболии тем, что все 4 случая тромбоза клапана возникли у пациентов, которые прекратили прием варфарина вопреки врачебным рекомендациям. Тактика лечения этих случаев состояла в эксплантации клапана (1 в контрольной группе и 1 в экспериментальной группе), 1 тромбэктомии и 1 спонтанного разрешения при возобновлении приема варфарина. Все 4 пациента выздоровели.

Среди явлений первичных конечных точек совокупно в контрольной и экспериментальной группах отмечалось 46 массивных кровотечений, 44 незначительных кровотечения, 13 ишемических инсультов и 18 ТИА. Явления массивного кровотечения далее классифицируются на 5 церебральных кровотечений, 27 желудочно-кишечных кровотечений, 3 гематомы, 2 носовых кровотечения и 9 других кровотечений. Исходами явлений церебрального кровотечения были 3 смерти и 2 случая постоянного неврологического дефицита. Ишемические инсульты привели к смерти 1 пациента и постоянному неврологическому дефициту в 6 случаях; 6 пациентов полностью восстановились в пределах < 3 дней. В таблице 11 явления кровотечения и церебральные явления стратифицированы для контрольной группы и для экспериментальной группы.

Для проверки гипотезы исследования проведен анализ отсутствия превосходства в эффективности, результаты которого показаны в таблице 12. Данный анализ установил, что экспериментальная группа не уступает по эффективности контрольной группе с примененным пределом не меньшей эффективности 1,5 %. Также согласно протоколу, проводилось сравнение на основе объективных критериев качества (Objective Performance Criteria, OPC), результаты которого представлены в таблице 13. Исследование считается успешным, если частота явлений OPC вдвое меньше соответствующего OPC, показанного в таблице.

Диаграмма 1. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение

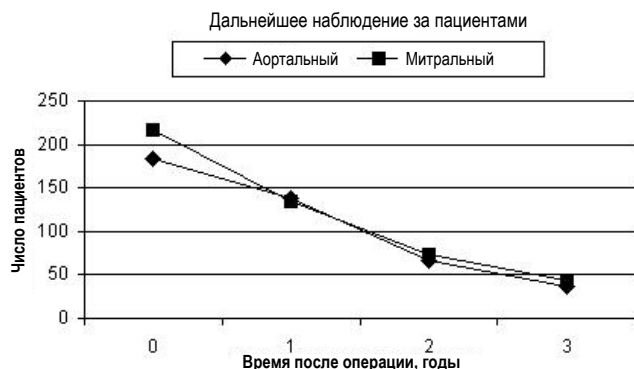
различного времени

Пациенты с аортальными имплантатами N = 184,

Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Пациенты с митральными имплантатами N = 229,

Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет



Число наблюдаемых пациентов	Время после операции			
	Выписка	1 года после операции	2 года после операции	3 года после операции
Аортальный	184	138	66	37
Митральный	216	134	74	44

Таблица 3. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене аортального клапана¹

Все пациенты с имплантатами, N = 184, Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Осложнение	Ранние осложнения		Поздние осложнения ²		Отсутствие осложнений ³ , % [SE]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/пац.-лет	1 года после операции (n=138)	3 года после операции (n=37)
Смертность (все причины)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Смертность (связанная с клапаном)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Эндокардит	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Эксплантация	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Гемолиз⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Кровотечение ⁶ (все)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Кровотечение (массивное)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Околоклапанная регургитация (все)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Околоклапанная регургитация (массивная)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Неструктурная дисфункция клапана	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Повторная операция (связанная с клапаном)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Структурная дисфункция клапана	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоземболия	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Тромбоз	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Примечания.

1. Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
2. Поздние осложнения рассчитаны в виде линеаризованных частот на основе общего числа пациенто-лет.
3. Отсутствие осложнений рассчитано по методу Каплана-Мейера. SE = Стандартная ошибка.
4. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.
5. Анализы крови, выполненные в центральной лаборатории, показали, что клапан приводит к возникновению небольшого уровня полностью компенсированного гемолiza, типичным проявлением которого является возрастание сывороточной ЛДГ со средним значением в пределах нормы, уменьшение гемоглобина ниже нормы у 69% пациентов с заменой аортального клапана (AVR) и у 65% пациентов с заменой митрального клапана (MVR) в 1-й год, а все другие анализируемые показатели находятся в пределах нормы.
6. Сообщалось о применении антикоагулянтов. Целевое международное нормализованное отношение составляло от 2,5 до 3,5 у AVR и от 3,0 до 4,5 у MVR.

Таблица 4. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене митрального клапана¹

Все пациенты с имплантатами, N = 229, Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Осложнение	Ранние осложнения		Поздние осложнения ²		Отсутствие осложнений ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/пац.-лет	1 года после операции (n=134)	3 года после операции (n=44)
Смертность (все причины)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Смертность (связанная с клапаном)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Эндокардит	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Эксплантация	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Гемолиз⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Кровотечение ⁶ (все)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Кровотечение (массивное)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Околоклапанная регургитация (все)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Околоклапанная регургитация (массивная)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Неструктурная дисфункция клапана	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Повторная операция (связанная с клапаном)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Структурная дисфункция клапана	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоземболия	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Тромбоз	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Примечания.

1. Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
2. Поздние осложнения рассчитаны в виде линеаризованных частот на основе общего числа пациенто-лет.
3. Отсутствие осложнений рассчитано по методу Каплана-Мейера. SE = Стандартная ошибка.
4. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.
5. Анализ крови, выполненный в центральной лаборатории, показали, что клапан приводит к возникновению небольшого уровня полностью компенсированного гемолиза, типичным проявлением которого является возрастание сывороточной ЛДГ со средним значением в пределах нормы, уменьшение гемоглобина ниже нормы у 69% пациентов с AVR и у 65% пациентов с MVR в 1-й год, а все другие анализируемые показатели находятся в пределах нормы.
6. Сообщалось о применении антикоагулянтов. Целевое международное нормализованное отношение составляло от 2,5 до 3,5 у AVR и от 3,0 до 4,5 у MVR.

Таблица 5. Предоперационные демографические данные пациентов

Предоперационные демографические данные пациентов, нуждающихся в замене аортального клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 184,
Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Характеристика пациентов		N	% (n/N) ¹
Возраст на момент имплантации, годы		60,2 ± 8,4	
Пол:	• Мужской	121	65,8%
	• Женский	63	34,2%
Классификация согласно NYHA:	• I	9	4,9%
	• II	91	49,5%
	• III	79	42,9%
	• IV	5	2,7%
	• Неизвестно	0	0,0%
Порок клапана:	• Стеноз	86	46,7%
	• Недостаточность	39	21,2%
	• Смешанный	59	32,1%
	• Другое	0	0%

Примечания. 1. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.

Предоперационные демографические данные пациентов, нуждающихся в замене митрального клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 229,
Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Характеристика пациентов		N	% (n/N) ¹
Возраст на момент имплантации, годы		59,2 ± 10,6	
Пол:	• Мужской	86	37,6%
	• Женский	143	62,4%
Классификация согласно NYHA:	• I	5	2,2%
	• II	68	29,7%
	• III	134	58,5%
	• IV	18	7,9%
	• Неизвестно	4	1,7%
Порок клапана:	• Стеноз	29	12,7%
	• Недостаточность	111	48,5%
	• Смешанный	87	38,0%
	• Другое	2	0,9%

Примечания. 1. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.

Таблица 6. Послеоперационные демографические данные пациентов¹

Послеоперационные демографические данные пациентов с заменой аортального клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 184,
Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Параметр	Категория ¹	n	% (n/N) ²	
Этиология ³	Кальциноз	92	50,0%	
	Дегенеративный	51	27,7%	
	Ревматическое	24	13,0%	
	Врожденное	18	9,8%	
	Эндокардит	8	4,4%	
	Дисфункция протеза клапана	0	0,0%	
	Другое	6	3,3%	
Сопутствующие вмешательства ³	Отсутствуют	141	76,7%	
	Коронарное шунтирование	21	11,4%	
	Миотомия	10	5,4%	
	Пластика митрального клапана	5	2,7%	
	Пластика или замена аортального клапана	4	2,2%	
	Пластика трехстворчатого клапана	1	0,5%	
	Мышечный мостик	1	0,5%	
	Замена трехстворчатого клапана	0	0,0%	
	Эксплантация кольца для аннулопластики	0	0,0%	
	Операция «лабиринт»	0	0,0%	
	Закрытие ушка предсердия	0	0,0%	
	Пластика аневризмы желудка	0	0,0%	
	Другое	0	0,0%	
	Сопутствующие состояния ³	Эссенциальная гипертензия	90	48,9%
Гиперлипидемия		83	45,1%	
Стенокардия		42	22,8%	
Ишемическая болезнь сердца		42	22,8%	
Сахарный диабет		33	17,9%	
Предсердные аритмии		25	13,6%	
Дисфункция левого желудочка		23	12,5%	
Застойная сердечная недостаточность		22	12,0%	
Инфаркт миокарда		12	6,5%	
Инсульт		10	5,4%	
Поражение сонной артерии		7	3,8%	
Эндокардит		4	2,2%	
Кардиомиопатия		3	1,6%	
Имплантация кардиостимулятора		2	1,1%	
Коронарное шунтирование		1	0,5%	
Замена предшествующего протеза аортального клапана		1	0,5%	
Замена предшествующего протеза митрального клапана		0	0,0%	
Другое		27	14,8%	
Размер клапана		19 мм	17	9,2%
		21 мм	35	19,0%
	23 мм	70	38,0%	
	25 мм	38	20,6%	
	27/29 мм	24	13,0%	

Примечания.

1. Упорядочено по частоте случаев, за исключением размера клапана.
2. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.
3. У одного пациента может быть несколько состояний.

Послеоперационные демографические данные пациентов с заменой митрального клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 229,
Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Параметр	Категория ¹	N	% (n/N) ²	
Этиология ³	Ревматическое	86	37,6%	
	Дегенеративный	62	27,1%	
	Кальциноз	36	15,7%	
	Эндокардит	16	7,0%	
	Дисфункция протеза клапана	6	2,6%	
	Врожденное	4	1,8%	
	Другое	38	16,6%	
Сопутствующие вмешательства ³	Отсутствуют	130	56,8%	
	Коронарное шунтирование	44	19,2%	
	Пластика трехстворчатого клапана	22	9,6%	
	Закрытие ушка предсердия	12	5,2%	
	Пластика митрального клапана	12	5,2%	
	Операция «лабиринт»	12	5,2%	
	Закрытие дефекта межпредсердной перегородки	8	3,5%	
	Пластика аневризмы желудка	3	1,3%	
	Мукуляризация	2	0,9%	
	Замена трехстворчатого клапана	1	0,4%	
	Эксплантация кольца для аннулопластики	1	0,4%	
	Сопутствующие состояния ³	Предсердные аритмии	137	59,3%
		Легочная гипертензия	108	46,8%
Эссенциальная гипертензия		88	38,1%	
Гиперлипидемия		88	38,1%	
Застойная сердечная недостаточность		80	34,6%	
Другое		77	33,3%	
Ишемическая болезнь сердца		67	29,0%	
Табакорение		64	27,7%	
Дисфункция левого желудочка		47	20,4%	
Инсульт		43	18,6%	
Сахарный диабет		40	17,3%	
Стенокардия		38	16,4%	
Инфаркт миокарда		30	13,0%	
Гипертиреоз		27	11,7%	
Хроническая обструктивная болезнь легких		25	10,8%	
Эндокардит		18	7,8%	
Язвенная болезнь желудка и ДПК		18	7,8%	
Хроническая почечная недостаточность	13	5,6%		
Поражение сонной артерии	12	5,2%		
Коронарное шунтирование	10	4,4%		
Рак	10	4,4%		
Замена предшествующего протеза митрального клапана	9	3,9%		
Кардиомиопатия	8	3,5%		
Имплантация кардиостимулятора	6	2,6%		
Размер клапана	25 мм	33	14,4%	
	27/29 мм	131	57,2%	
	31/33 мм	65	28,4%	

Таблица 7. Число имплантаций и лет для разных размеров клапана

Количество пациентов с аортальными имплантатами и число пациенто-лет для разных размеров клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 184,
Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

	Значения для разных размеров клапана					Всего
	19 мм	21 мм	23 мм	25 мм	27/29 мм	
Количество пациентов с имплантатами	17	35	70	38	24	184
Число пациенто-лет	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Количество пациентов с митральными имплантатами и число пациенто-лет для разных размеров клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 229,
Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

	Значения для разных размеров клапана				Всего
	25 мм	27/29 мм	31/33 мм		
Количество пациентов с имплантатами	33	131	65		229
Число пациенто-лет	60,2	239,1	118,6		417,9

Таблица 8. Показатели эффективности замены клапана

Показатели эффективности замены аортального клапана, функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)¹

Все пациенты с имплантатами, N = 184,
Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Класс по NYHA	Предоперационная оценка (Nd = 184)		Послеоперационная оценка					
			1 год (10–14 месяцев) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 год (22–26 месяцев) (Nf = 66, Nd = 66)		3 год (34–38 месяцев) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Не определено ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Данные отсутствуют ⁵	0	Не прим.	9	Не прим.	0	Не прим.	1	Не прим.

Примечания.

1. Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
2. Nf = число наблюдаемых пациентов (согласно диаграмме 1); Nd = число пациентов, для которых были собраны данные NYHA (не включая пациентов с отсутствующими данными).
3. n = число пациентов в каждой категории.
4. «Не определено» означает, что данные были собраны, но класс во время осмотра определить невозможно.
5. «Данные отсутствуют» соответствует разнице между числом наблюдаемых пациентов (Nf) и числом пациентов, для которых были собраны данные NYHA (Nd).

Показатели эффективности замены митрального клапана, функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)¹

Все пациенты с имплантатами, N = 229,
Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Класс по NYHA	Предоперационная оценка (Nd = 229)		Послеоперационная оценка					
			1 год (10–14 месяцев) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 год (22–26 месяцев) (Nf = 74, Nd = 69)		3 год (34–38 месяцев) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (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
Не определено ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Данные отсутствуют ⁵	0	Не прим.	7	Не прим.	5	Не прим.	2	Не прим.

Примечания.

1. Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
2. Nf = число наблюдаемых пациентов (согласно диаграмме 1); Nd = число пациентов, для которых были собраны данные NYHA (не включая пациентов с отсутствующими данными).
3. n = число пациентов в каждой категории.
4. «Не определено» означает, что данные были собраны, но класс во время осмотра определить невозможно.
5. «Данные отсутствуют» соответствует разнице между числом наблюдаемых пациентов (Nf) и числом пациентов, для которых были собраны данные NYHA (Nd).

Таблица 9. Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики

Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики для аортального клапана¹

Все пациенты с имплантатами, N = 184,
Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Гемодинамический параметр	Результаты для разных размеров клапана									
	19 мм		21 мм		23 мм		25 мм		27/29 мм	
Ранний послеоперационный период (<30 дней), N_i² = 184										
Средний градиент ³	N _i ⁴ = 20		N _i = 31		N _i = 58		N _i = 33		N _i = 20	
•Среднее ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Мин.; макс.	5,6; 21,5		4,0; 18,4		2,0; 26,4		2,1; 18,6		1,0; 11,5	
EOA ⁵	N _i = 19		N _i = 31		N _i = 57		N _i = 33		N _i = 20	
•Среднее ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Мин.; макс.	1,1; 1,9		1,3; 2,4		1,0; 3,6		0,9; 4,3		1,9; 3,5	
Регургитация ⁶	N _i = 22		N _i = 40		N _i = 72		N _i = 38		N _i = 24	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Нет данных	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 год после операции, N_i = 138										
Средний градиент	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 55		N _i = 24		N _i = 16	
•Среднее ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Мин.; макс.	5,7; 14,3		3,1; 15,2		2,0; 16,0		0,5; 11,3		1,0; 10,8	
EOA	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 54		N _i = 25		N _i = 16	
•Среднее ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Мин.; макс.	0,9; 1,8		1,2; 2,9		1,0; 4,1		0,8; 4,2		2,0; 4,1	
Регургитация	N _i = 16		N _i = 28		N _i = 60		N _i = 30		N _i = 21	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Нет данных	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 года после операции, N_i = 103 (всего 2 года (66) и 3 года (37) наблюдения)										
Средний градиент	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 61		N _i = 30		N _i = 18	
•Среднее ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Мин.; макс.	2,2; 14,3		3,5; 16,6		2,0; 14,1		0,8; 12,8		1,0; 10,8	
EOA	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 60		N _i = 31		N _i = 18	
•Среднее ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Мин.; макс.	0,9; 1,9		0,7; 2,9		1,4; 4,7		0,8; 4,2		2,0; 4,3	
Регургитация	N _i = 20		N _i = 37		N _i = 68		N _i = 36		N _i = 25	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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%
•Нет данных	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Примечания.

1. Оценка гемодинамического состояния проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ) и, в некоторых случаях, чреспищеводной эхокардиографии (ТЭЕ). Данные включают результаты после замены двух клапанов.
2. N_i = число наблюдаемых пациентов (согласно диаграмме 1).
3. Средний градиент соответствует измеренному падению давления на клапане в мм рт. ст.
4. N_i = число пациентов, для которых были собраны гемодинамические данные.
5. EOA = площадь эффективного отверстия, измеренная в см².
6. Регургитация означает обратный поток крови в области клапана в результате нормальной регургитации и околоклапанной регургитации; 0 = нет, 1+ = слабая, 2+ = умеренная, 3+ = умеренная/тяжелая, 4+ = тяжелая.
7. n = число пациентов в каждой категории.

Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики для митрального клапана¹

Все пациенты с имплантатами, N = 229,
Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Гемодинамический параметр	Результаты для разных размеров клапана					
	25 мм		27/29 мм		31/33 мм	
Ранний послеоперационный период (<30 дней), N_i² = 216						
Средний градиент ³	N _i = 31		N _i = 117		N _i = 59	
•Среднее ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Мин.; макс.	1,7; 7,5		1,2; 10,0		1,0; 11,7	
EOA ⁵	N _i = 25		N _i = 97		N _i = 53	
•Среднее ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Мин.; макс.	0,9; 4,2		1,0; 4,3		0,8; 4,4	
Регургитация ⁶	N _i = 28		N _i = 104		N _i = 56	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)
•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%
•Нет данных	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 год после операции, N_i = 134						
Средний градиент	N _i = 18		N _i = 79		N _i = 30	
•Среднее ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Мин.; макс.	1,7; 7,5		1,7; 10,0		2,0; 7,1	
EOA	N _i = 15		N _i = 70		N _i = 28	
•Среднее ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Мин.; макс.	1,2; 3,1		0,9; 4,0		1,4; 4,3	
Регургитация	N _i = 15		N _i = 66		N _i = 29	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)
•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%
•Нет данных	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Таблица 10. Предоперационные характеристики экспериментальной и контрольной групп для группы AVR высокого риска

Класс/тест	Эксперимент (n = 185)	Контроль (n = 190)	P-значение
Поражение клапана (этиология)			
Ревматическое	3 (2)	3 (2)	0,71
Кальциноз	121 (65)	130 (68)	0,61
Врожденное	69 (37)	72 (38)	0,93
Эндокардит	8 (4)	5 (3)	0,81
Дегенеративное/Миксоматозное	31 (17)	32 (17)	0,89
Дисфункция протеза клапана	8 (4)	9 (5)	0,79
Порок клапана			0,24
Стеноз	95 (51)	97 (51)	
Регургитация	46 (25)	34 (18)	
Смешанный	39 (21)	54 (28)	
Класс по NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Неизвестно	16 (9)	14 (7)	
Клинические факторы риска			
Фибрилляция предсердий	3 (2)	11 (6)	0,06
Фракция выброса < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Лечение эстрогенами	4 (2)	2 (1)	0,66
Диаметр левого предсердия > 50 мм	15 (8)	22 (12)	0,34
Неврологические явления	6 (3)	9 (5)	0,63
Спонтанное			
эхо-контрастирование	0(0)	2 (1)	0,46
Аневризма желудочка	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Лабораторные отклонения			
Активность АТ-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Активность фактора VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Мутация Лейдена фактора V	5 (3)	3 (2)	0,71
Активность протейна С	9 (5)	9 (5)	0,88
Мутация протромбина	4 (2)	3 (2)	0,96
Активность протейна S	3 (2)	3 (2)	0,68
Ингибирование P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Тромбоксан мочи	84 (45)	69 (36)	0,09

Данные представлены в виде n (%). Заболеваемость по этиологии заболевания и сравнение экспериментальной и контрольной групп при помощи критерия значимости хи-квадрат (включая поправку Йейтса для непрерывности для малых выборок). AVR — замена аортального клапана; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АТ-III — антитромбин III. Все р-значения являются тестами пропорции, кроме распределений пороков клапанов и классов по NYHA, которые являются критериями хи-квадрат для распределения.

Таблица 11. Линеаризованная частота поздних пострандомизационных нежелательных явлений для группы AVR высокого риска

Явление	Контроль (пац.-лет = 878,6) (МНО 2,0–3,0)		Эксперимент (пац.-лет = 766,2) (МНО 1,5–2,0)	
	N	Частота (%/пац.-лет)	N	Частота (%/пац.-лет)
Массивное кровотечение	34	3,87	12	1,57
Церебральное кровотечение	4	0,46	1	0,13
Незначительное кровотечение	35	3,98	9	1,17
<i>Всего кровотечений</i>	<i>69</i>	<i>7,85</i>	<i>21</i>	<i>2,74</i>
Ишемический инсульт	7	0,80	6	0,78
ТИА	7	0,80	11	1,44
<i>ТЭ с неврологическими явлениями</i>	<i>14</i>	<i>1,59</i>	<i>17</i>	<i>2,22</i>
Периферическая ТЭ	1	0,11	4	0,52
<i>Всего ТЭ</i>	<i>15</i>	<i>1,70</i>	<i>21</i>	<i>2,74</i>
Тромбоз клапана	2	0,23	2	0,26
<i>Массивное кровотечение, ТЭ и тромбоз клапана</i>	<i>51</i>	<i>5,80</i>	<i>35</i>	<i>4,57</i>
<i>Композитная первичная конечная точка</i>	<i>86</i>	<i>9,79</i>	<i>44</i>	<i>5,74</i>
Внезапная смерть	3	0,34	3	0,39
Смертность, связанная с клапаном	3	0,34	2	0,26
Общая смертность	16	1,82	12	1,57

ТЭ = тромбоэмболия; Композитная первичная конечная точка = совокупные данные всех кровотечений, ТЭ с неврологическими явлениями, периферических ТЭ и тромбоза клапана

Таблица 12. Анализ отсутствия превосходства в эффективности

Осложнения по категориям	Число явлений в группе контроля	Частота (%/пац.-лет)	Число явлений в группе лечения	Частота (%/пац.-лет)	Разница (Лечение–Контроль)	95% ДИ разницы [1]	Индикатор отсутствия превосходства в эффективности (1,5% MI) [2]
Всего пациенто-лет	878,6		766,2				
Композитная первичная конечная точка	86	9,79	44	5,74	-4,05	ОТ -6,77 ДО -1,32	Отсутствие превосходства
Массивное кровотечение, ТЭ, тромбоз клапана	51	5,80	35	4,57	-1,23	ОТ -3,45 ДО -0,98	Отсутствие превосходства

Композитная первичная конечная точка = совокупные данные всех кровотечений, ТЭ с неврологическими явлениями, периферических ТЭ и тромбоза клапана; ТЭ = тромбоэмболия; ДИ = доверительный интервал; MI = предел не меньшей эффективности [1]. Значения ДИ рассчитаны с помощью критерия и распределения Пуассона. [2] Отсутствие превосходства в эффективности рассчитывается в соответствии с нулевой гипотезой, что «Частота в группе лечения – контроль $\leq 1,5\%$ ». В соответствии с рекомендациями FDA от марта 2010 года вывод об отсутствии превосходства в эффективности принимается, если верхняя граница двустороннего доверительного интервала меньше 1,5 %.

Таблица 13. Анализ на основе объективных критериев качества (ОК) для группы лечения











Осложнения по категориям	Число явлений	Частота (%/пац.-лет)	Верхняя граница одностороннего доверительного интервала 95 %	Частота ОК согласно FDA (2* частоту ОК)	P-значение [1]
Всего пациенто-лет	766,2				
Тромбоэмболия	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Тромбоз клапана	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Массивные или незначительные кровотечения	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Массивное кровотечение	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

ДИ = доверительный интервал

[1] Значения ДИ рассчитаны с помощью распределения Пуассона, регрессии Пуассона со смещением логарифма общего времени последующего наблюдения.

P-значения отображают проверки нулевой гипотезы, что «Частота в группе лечения ≥ 2 раза превышает частоту ОК согласно FDA» на основе значений 1993 года.

Таблица 14. Определения

	УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В ЕВРОПЕЙСКОМ СООБЩЕСТВЕ		ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В СЛУЧАЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ УПАКОВКИ
	ИЗГОТОВИТЕЛЬ		ПОВТОРНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАПРЕЩЕНО
	СМ. ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ		СРОК ГОДНОСТИ
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	СМ. ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ		СЕРИЙНЫЙ НОМЕР
	НОМЕР ПО КАТАЛОГУ		ДАТА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
	СТЕРИЛИЗОВАНО ПАРОМ		ЗАПРЕЩАЕТСЯ ПОВТОРНО СТЕРИЛИЗОВАТЬ
	УСЛОВНАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ С МРТ		

ПРОТЕТСКИ СРЧАНИ ЗАЛИСТАК ON-X®

УПУТСТВА ЗА УПОТРЕБУ

Митрални срчани залистак On-X® са стандардним прстеном за шивење

Митрални срчани залистак On-X® са прстеном за шивење Conform-X®

Аортни срчани залистак On-X® са стандардним прстеном за шивење и продуженим држачем

Аортни срчани залистак On-X® са прстеном за шивење Conform-X® и продуженим држачем

Аортни срчани залистак On-X® са анатомским прстеном за шивење и продуженим држачем

Тренутну верзију свих упутстава за употребу On-X LTI можете пронаћи на:
<http://www.onxlti.com/ifu>

САДРЖАЈ

ПРОТЕТСКИ СРЧАНИ ЗАЛИСТАК ON-X®	555
УПУТСТВО ЗА УПОТРЕБУ	557
1. ОПИС УРЕЂАЈА	557
2. ИНДИКАЦИЈЕ ЗА УПОТРЕБУ	557
3. КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ	557
4. УПОЗОРЕЊА И МЕРЕ ПРЕДОСТРОЖНОСТИ	558
4.1 УПОЗОРЕЊА.....	558
4.2 МЕРЕ ПРЕДОСТРОЖНОСТИ	558
5. ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕГАТИВНИ ДОГАЂАЈИ	558
6. ИНДИВИДУАЛНО ПРИЛАГОЂАВАЊЕ ТРЕТМАНА	558
6.1 СПЕЦИФИЧНА ПОПУЛАЦИЈА ПАЦИЈЕНАТА	558
7. ИНФОРМИСАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА.....	559
8. НАЧИН ИСПОРУКЕ	559
8.1 ДОСТУПНИ МОДЕЛИ И ВЕЛИЧИНЕ	559
8.2 ПАКОВАЊЕ.....	559
8.3 ЧУВАЊЕ	560
8.4 ДОДАТНА ОПРЕМА.....	560
8.5 ЧИШЋЕЊЕ И СТЕРИЛИЗАЦИЈА ДОДАТНЕ ОПРЕМЕ	561
9. УПУТСТВА ЗА УПОТРЕБУ.....	561
9.1 ОБУКА ЛЕКАРА.....	561
9.2 СТЕРИЛИЗАЦИЈА И ПОНОВНА СТЕРИЛИЗАЦИЈА	561
9.3 УПУТСТВА ЗА РУКОВАЊЕ И ПРИПРЕМУ	561
9.4 ИМПЛАНТИРАЊЕ УРЕЂАЈА.....	563
9.5 ТЕХНИКЕ ШИВЕЊА.....	564
9.6 ПРОЦЕНА ПОКРЕТЉИВОСТИ ЛИСТИЋА И РОТАЦИЈА ЗАЛИСКА	565
9.7 ОРИЕНТАЦИЈА ЗАЛИСКА	565
10. ИНФОРМАЦИЈЕ О ПОСТУПАЊУ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЈЕ	565
10.1 КОМПАТИБИЛНОСТ СА СНИМАЊЕМ МАГНЕТНОМ РЕЗОНАНЦОМ	565
10.2 ВРАЋЕНА РОБА	566
11. ИНФОРМАЦИЈЕ О ПАЦИЈЕНТУ	566
11.1 РЕГИСТРАЦИЈА ПАЦИЈЕНТА	566
11.2 КАРТИЦА ЕВИДЕНЦИЈЕ ПАЦИЈЕНТА	566
11.3 БРОШУРУ СА ИНФОРМАЦИЈАМА ЗА ПАЦИЈЕНТЕ	566
12. ОДРИЦАЊЕ ОД ГАРАНЦИЈА	566
ДОДОДАТАК А	567
1. НЕГАТИВНИ ДОГАЂАЈИ	567
1.1 УОЧЕНЕ НУСПОЈАВЕ.....	567
2. КЛИНИЧКА ИСПИТИВАЊА	567
2.1 ПРЕДМАРКЕТИНШКА ИСТРАЖИВАЊА	567
2.2 ПОСТМАРКЕТИНШКО ИСТРАЖИВАЊЕ ДОЊЕ ЦИЉНЕ АНТИКОАГУЛАЦИЈЕ.....	567

ПОПИС СЛИКА

Слика 1: Аортни и митрални профили	557
Слика 2: Држачи аортног и митралног залиска	559
Слика 3а: Уређај за одређивање величине и реплика-уређај за одређивање величине	560
Слика 3б: Уређај за одређивање величине	560
Слика 4: Ручица инструмента	561
Слика 5: Ротатор.....	561
Слика 6: Сонда за листиће	561
Слика 7а. Спољни навојни поклопац	562
Слика 7б. Уклањање повлачењем језичка... ..	562
Слика 7с. ...или извртање на стерилно поље.....	562
Слика 8а. Спољни поклопац на одлепљивање.....	562
Слика 8б. Уклањање повлачењем језичка.....	562
Слика 8с. ...или извртање на стерилно поље.....	562
Слика 9. Отварање спољне посуде	563
Слика 10. Постављање ручице инструмента	563
Слика 11. Копирни модули за одређивање величине аорте потврђују аортни залистак	563
Слика 12. Супраануларни положај залиска.....	564
Слика 13. Попречни пресеци прстена за шивење	564
Слика 14. Уклањање држача залиска	564
Слика 15. Уметање ротатора залиска	565
Слика 16. Обртна оса митралног залиска постављена антианатомски.....	565
Слика 17. INR дистрибуција	569

ПОПИС ГРАФИКОНА

Графикон 1: Праћење пацијената током времена.....	571
---	-----

ПОПИС ТАБЕЛА

Табела 1: Спецификације залиска Оп-Х (у мм).....	559
Табела 2: Избори уређаја за одређивање величине	560
Табела 3: Стопе уочених негативних догађаја код аортне замене.....	571
Табела 4: Стопе уочених негативних догађаја код митралне замене	572
Табела 5: Преоперативни демографски подаци за пацијенте	572
Табела 6: Оперативни демографски подаци за пацијенте.....	573
Табела 7: Број пацијената са имплантатом и године према величини залиска	574
Табела 8: Резултати ефикасности залиска	574
Табела 9: Резултати у погледу ефикасности, хемодинамички резултати	575
Табела 10: Преоперативне карактеристике експерименталне и контролне групе за високоризичну AVR групу.....	576
Табела 11: Линеаризоване стопе касних догађаја нежељених нуспојава након рандомизације за високоризичну AVR групу.....	576
Табела 12: Анализе неинфериорности.....	577
Табела 13: Објективна анализа критеријума резултата за лечену групу	577
Табела 14: Дефиниције.....	578

УПУТСТВО ЗА УПОТРЕБУ

ОПРЕЗ: Савезни закон (САД) ограничава продају овог уређаја од стране лекара или по њиховом налогу.

1. ОПИС УРЕЂАЈА

Протетски срчани залистак Оп-Х[®] (слика 1) је дволисни механички срчани залистак који се састоји од отвора и два листића. Улазна област на отвору има проширени улаз који је конструисан да смањи вртложење тока, а излазни руб се састоји од заштита листића које су конструисане да штите листиће док су у затвореном положају. Листићи се ротирају око језичака унутар унутрашњег обима прстена отвора. У затвореном положају, сваки листић формира номинални угао од 40° у односу на раван отвора. У отвореном положају, раван сваког листић формира номинални угао од 90° у односу на раван отвора. Листићи имају лук кретања од 50° до затвореног положаја.

Отвор се састоји од графитног супстрата који је пресвучен Оп-Х[®] угљеником, чистим нелегираним обликом пиролиничког угљеника. Листићи се састоје од Оп-Х[®] угљеника нанетог на графитни супстрат, који је импрегниран са 10 тежинских процена волфрама да би се обезбедила радионепропусливост.

Прстен за шивење је израђен од политетрафлуоретиленске (PTFE) тканине постављене на ушће помоћу сигурносних прстенова од титанијума и материјала за шивење 5-0. Тај облик причвршћивања прстена за шивење на ушће омогућава окретање прстена за шивење „in situ“ током имплантације. На прстену за шивење се налазе референтне ознаке смера ради окретања записка.

Протетски срчани залистак Оп-Х[®] је доступан у 3 аортне и 2 митралне конфигурације прстена за шивење. Све аортне конфигурације су доступне у величинама 19, 21, 23, 25 и 27/29 мм. Стандардни митрални прстен за шивење је доступан у величинама 23, 25, 27/29 и 31/33, а митрални прстен за шивење Conform-Х[®] је доступан само у величини 25/33.

Аортни записци, величине од 19 мм до 25 мм, намењени су интрасупраануларном положају прстена за шивење, а величина 27/29 мм је намењена за интраануларни положај прстена за шивење. Све величине митралних записака су намењене за супраануларни положај прстена за шивење.

2. ИНДИКАЦИЈЕ ЗА УПОТРЕБУ

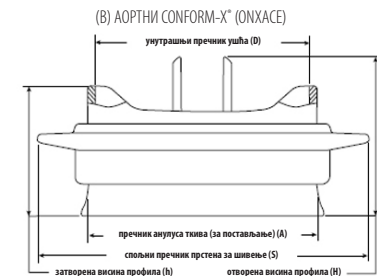
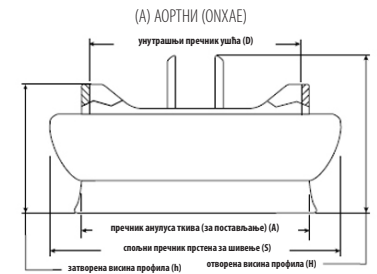
Протетски срчани залистак Оп-Х је индикуван код замене болесних, оштећених нативних или протетских записака или записака који неправилно раде у аортним и митралним положајима.

3. КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ

Протетски срчани залистак Оп-Х је контраиндикуван код пацијената који не подносе антикоагулациону терапију.

Слика 1: Аортни и митрални профили

(одговарајуће димензије потражите у Табели 1)



4. УПОЗОРЕЊА И МЕРЕ ПРЕДОСТРОЖНОСТИ

4.1 Упозорења

САМО ЗА ЈЕДНОКРАТНУ УПОТРЕБУ.

НЕМОЈТЕ користити протетски срчани залистак Оп-Х у следећим случајевима:

- ако је протеза пала, ако је оштећена или се њоме било како руковало на неправилан начин;
- ако је истекао рок трајања;
- ако је оштећена заптивка за заштиту од непрописног руковања;
- ако серијски број за ознаци не одговара серијском броју на ознаци на посуди.

НЕМОЈТЕ уводити катетер, хируршки инструмент или трансвенску стимулацијску електроду кроз протезу, јер бисте могли да узрокујете валвуларну инсуфицијенцију, оштећење листића, померање листића и/или заглављивање катетера/инструмента/електроде.

НЕМОЈТЕ рестерилизовати протетски срчани залистак Оп-Х.

4.2 Мере предострожности

Протезом рукујте само инструментима Оп-Х Life Technologies, Inc. (Оп-ХЛТИ) за протетске срчане записке Оп-Х. Током избора величине записке треба употребљавати само уређаје за одређивање величине Оп-ХЛТИ за протетске срчане записке Оп-Х; други уређаји за одређивање величине би могли да проузрокују неправилан избор записке.

Избегавајте додиривање угљеничних површина записке рукавицама или било каквим металним или абразивним инструментима, јер би они могли да изазову оштећења на површини записке која нису видљива голим оком, а која могу да доведу до убрзане структурне дисфункције записке, „бежања“ листића или да послуже као нидус за стварање тромба.

Избегавајте оштећивање протезе применом прекомерне силе на ушће или на листиће записке.

5. ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕГАТИВНИ ДОГАЂАЈИ

Нежељене нуспојаве које могу да буду повезане са употребом протетских срчаних записки (абecedним редом) укључују, али нису ограничене на:

- ангина
- срчана аритмија
- ендокардитис
- затајење срца
- хемолиза
- хемолитичка анемија
- крварење
- инфаркт миокарда
- заглављивање листића протезе (прикљештење)
- неструктурну дисфункцију протезе
- панус протезе
- перивалвуларно пропуштање протезе
- регургитацију протезе

- структурну дисфункцију протезе
- тромбозу протезе
- удар
- тромбоемболија

Могуће је да наведене компликације изазову:

- понављање захвата
- експлантацију
- трајну неспособност
- смрт

Механички протетски срчани записки производе чујне звуке што је нормално функционисање током њиховог рада. Код неких пацијената, ови звукови могу бити непријатни.

Изјава о ризику у случају поновне употребе

У складу са Директивом о медицинским уређајима ЕУ-а, 93/42/ЕЕЗ, Додатак I, Поглавље 13.бн, произвођач уређаја мора да пружи информације о ризицима повезаним са поновном употребом уређаја за једнократну употребу. Зато се даје следећа изјава:

Имплантирани протетски срчани залистак Оп-Х је намењен само за једнократну употребу. Немојте поново користити уређај. Поред ризика наведених у Поглављу 5, поновна употреба може да изазове компликације током захвата, укључујући оштећење уређаја, угрожавање његове биокомпатибилности и контаминацију. Поновна употреба може да има за последицу инфекцију, тешке повреде или смрт пацијента.

6. ИНДИВИДУАЛНО ПРИЛАГОЂАВАЊЕ ТРЕТМАНА

Антикоагулација – Треба применити одговарајућу антикоагулациону или антикоагулациону/антиромботску терапију. Избор антикоагуланса или антикоагулационог/антиромботског режима се заснива на конкретним потребама пацијента и клиничкој ситуацији.

Пацијенти са Оп-Х записком у положају аортног записке треба да се одржавају на дуготрајној антикоагулантној терапији варфарином која треба да оствари међународни нормализовани однос (INR) од 2,0 до 3,0 за прва 3 месеца после хируршке замене записке, након чега INR вредност треба да се смањи на 1,5–2,0. Пацијенти са записком Оп-Х у митралном положају или у вишеструким положајима записки треба стално да се одржавају на INR-у од 2,5 – 3,5 након замене записке. Свакодневно додавање аспирина у дози од 75 до 100 мг такође се препоручује за пацијенте са записком Оп-Х у било ком положају, ако не постоје контраиндикације за давање аспирина.

Истраживања показују да стабилна контрола INR-а даје боље клиничке резултате и да треба редовно пратити пацијенте. Препоручује се кућно праћење да би се успоставила стабилна INR контрола.

6.1 Специфична популација пацијената

Безбедност и ефикасност протетског срчаног записке Оп-Х није утврђена за следеће специфичне популације, јер на њима није истражена:

- труднице;
- дојиље;
- пацијенти са хроничним ендокардитисом;
- пацијенти којима је потребна замена пулмоналног или трикуспидалног записке.

7. ИНФОРМИСАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА

- Превентивни третман пацијената мора да се обезбеди свим пацијентима са протетичким залисцима који пролазе кроз неки стоматолошки захват или неки други потенцијално бактеријски захват.
- Пацијенти којима је потребна терапија антикоагулантом или антикоагулантом/антитромботиком.
- Пацијенте треба подстакнути да попуне картицу евиденције која се испоручује са залиском и да је стално имају код себе.

8. НАЧИН ИСПОРУКЕ

8.1 Доступни модели и величине

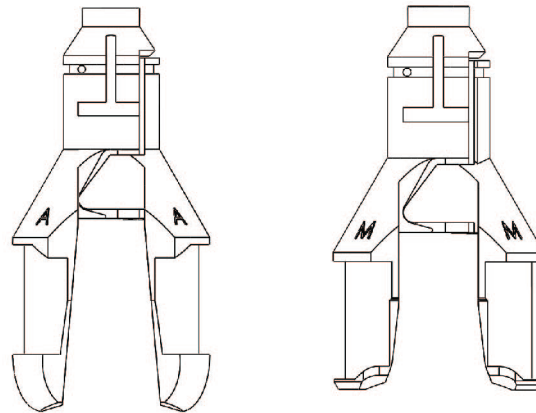
Протетски срчани залистак Оп-Х је доступан у 3 аортне и 2 митралне конфигурације прстена за шивење. Све аортне конфигурације су доступне у величинама од 19, 21, 23, 25 и 27/29 мм. Стандардни митрални прстен за шивење је доступан у величинама од 23, 25, 27/29 и 31/33 мм, а митрални прстен за шивење Conform-X је доступан само у величини 25/33.

Аортни залиски, величине од 19 мм до 25 мм, намењени су интрасупраануларном положају прстена за шивење, а величина 27/29 мм је намењена за интраануларни положај прстена за шивење. Све величине митралних залистака су намењене за супраануларни положај прстена за шивење.

Слика 2: Држачи аортног и митралног залиска

Продужени аортни држач

Митрални држач



Спецификације димензија и модела за све доступне величине протетског срчаног залиска Оп-Х су приказане у Табели 1 и на Слици 1. Символ величине у милиметрима (SZ mm) на кутији, на ознакама на посудама и на имплантационој регистрационој картици се односи на пречник анулуса ткива залиска у милиметрима.

8.2 Паковање

Протетски срчани залистак Оп-Х испоручује се стерилан, постављен на држач, у двоструко затвореној пластичној посуди. Паковање се састоји од следећих компоненти:

- спољне кутије
- картице евиденције пацијента
- пластичне посуде са залиском
- регистрационе картице имплантације
- пластичног држача са залиском
- ознаке са серијским бројем залиска
- Упутство за употребу (брошура или референтна картица на веб-сајту)

Табела 1: Спецификације залиска Оп-Х (у мм)

Одредница модела	Величина/тип	Пречник прстенастог дела ткива (постављање)						Унутрашња површина ушља (мм ²)
		(А)	Унутрашњи пречник ушља (D)	Спољни пречник прстена за шивење (S)	Висина профила (затворени) (h)	Висина профила (отворени) (H)		
ONXAE-19*	19 аортни	19	17,4	23	10,8	13,3	228	
ONXAE-21*	21 аортни	21	19,4	26	11,9	14,7	284	
ONXAE-23*	23 аортни	23	21,4	29	13,1	16,1	344	
ONXAE-25*	25 аортни	25	23,4	32	14,2	17,8	411	
ONXAE-27/29*	27/29 аортни	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411	
ONXACE-19*	19 Аортни Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228	
ONXACE-21*	21 Аортни Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284	
ONXACE-23*	23 Аортни Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344	
ONXACE-25*	25 Аортни Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411	
ONXACE-27/29*	27/29 Аортни Conform-X	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411	
ONXANE-19*	19 Аортни анатомски	19	17,4	27	10,8	13,3	228	
ONXANE-21*	21 Аортни анатомски	21	19,4	30	11,9	14,7	284	
ONXANE-23*	23 Аортни анатомски	23	21,4	33	13,1	16,1	344	
ONXANE-25*	25 Аортни анатомски	25	23,4	34	14,2	17,8	411	
ONXANE-27/29*	27/29 Аортни анатомски	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411	
ONXMI-23**	23 Митрални	23	21,4	31	13,1	16,1	344	
ONXMI-25	25 Митрални	25	23,4	33	14,2	17,8	411	
ONXMI-27/29	27/29 Митрални	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411	
ONXMI-31/33	31/33 Митрални	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411	
ONXMC-25/33	Митрални Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411	

* Није доступно на свим тржиштима ** Није доступно у САД Погледајте слику 1 да бисте одредили локацију измерених димензија. Дате вредности су номиналне, унутар распона допуштеног одступања.

Инструменти за имплантацију протетског срчаног залиска On-X испоручују се засебно, **НЕСТЕРИЛНИ**, и морају се очистити и стерилизовати пре употребе као што је наведено у одељку 8.5.

8.3 Чување

Датум истицања стерилности протетског срчаног залиска On-X је наведен на налепници на спољном паковању. Треба водити одговарајућу контролу залиха тако да се протезе са ранијим роковима употребе имплантирају на време и да се избегне истицање рока трајања. Да би се залистак заштитио, треба га чувати у спољној кутији до употребе. Окружење у ком се чува мора да буде чисто, хладно и суво.

8.4 Додатна опрема

Протетски срчани залистак On-X је намењен за употребу само са инструментима On-X компаније On-XLTI. Инструменти, који се испоручују засебно, испоручују се у комплекту који садржи уређаје за одређивање величине, ротаторе, ручицу инструмента и сонду за листиће. Инструменти су намењени за вишекратну употребу.

ОПРЕЗ: Уређаји за одређивање величине и ручице инструмента имају металне делове који су савитљиви. Стално савијање тих металних делова може довести до замора материјала и лома. Да бисте избегли лом инструмента током употребе, треба прегледати да ли на струку има површинских пукотина пре и после сваког савијања. Ако су присутне површинске пукотине на металу, уређај за одређивање величине и/или ручица инструмента се морају бацити и заменити. Заменске делове можете наручити код службе за кориснике компаније On-XLTI.

ОПРЕЗ: Сونده за листиће и ротатори су флексибилни, али нису намењени за савијање у трајно деформисано стање.

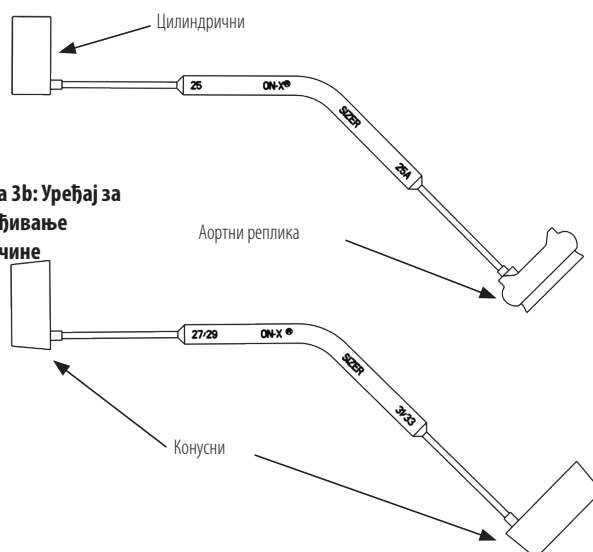
Уређај за одређивање величине

Уређај за одређивање величине се користи за мерење добијеног пречника анулуса ткива након припреме за имплантацију. Уређај за одређивање величине на сваком крају има савитљив струк. Уређаји за одређивање величине су цилиндрични за величине залистака од 19 мм до 25 мм и конусни за величине залистака од 27/29 мм и 31/33 мм (Слика 3а и 3б). Као помоћ код избора уређаја за одређивање величине погледајте Табелу 2.

Реплика-уређаји за одређивање величине

Аортни реплика-уређаји за одређивање величине су доступни за све величине аортних залистака (Слика 3а). Њима се моделира стандардни профил аортног залиска On-X. Употребљавају се након одређивања величине за стандардну, Conform-X и анатомску конфигурацију прстена за шивење да би се обезбедило приањање аортног залиска без опструкције коронарних артерија. Облик реплика-уређаја за одређивање величине од 19 до 25 је намењен за моделирање интрасупраануларног положаја. Реплика-уређај за одређивање величине 27/29 је намењен за моделирање интраануларног положаја.

Слика 3а: Уређај за одређивање величине и реплика-уређај за одређивање величине



Слика 3б: Уређај за одређивање величине

Табела 2: Избори уређаја за одређивање величине

Величина	Тип залиска	Избор уређаја за одређивање величине		Положај прстена за шивење
		Тип уређаја за одређивање величине	Употреба реплика-уређаја за одређивање величине	
19	Аортни	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
21	Аортни	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
23	Аортни	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
25	Аортни	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
27/29	Аортни	Конусни	ДА	Интрасупраануларни
19*	Аортни Conform-X	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
21*	Аортни Conform-X	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
23*	Аортни Conform-X	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
25*	Аортни Conform-X	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
27/29*	Аортни Conform-X	Конусни	ДА	Интрасупраануларни
19*	Аортни анатомски	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
21*	Аортни анатомски	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
23*	Аортни анатомски	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
25*	Аортни анатомски	Цилиндрични	ДА	Интрасупраануларни
27/29*	Аортни анатомски	Конусни	ДА	Интрасупраануларни
23*	Митрални	Цилиндрични	НЕ	Супраануларни
25	Митрални	Цилиндрични	НЕ	Супраануларни
27/29	Митрални	Конусни	НЕ	Супраануларни
31/33	Митрални	Конусни	НЕ	Супраануларни
25/33	Митрални Conform-X	Цилиндрични или конусни	НЕ	Супраануларни

* Није доступно на свим тржиштима

Ручица инструмента

Ручица инструмента (Слика 4) олакшава држање залиска или његову ротацију током операције. Ручица инструмента се састоји од хватишта, савитљивог струка и врха.

Ротатор

Ротатор залиска (Слика 5) се користи за преусмеравање „in situ“ залиска и може се користити за верификацију покретљивости листића. Ротатор се састоји од пластичне главе са централно смештеном сондом за листиће и причвршћене ручице.

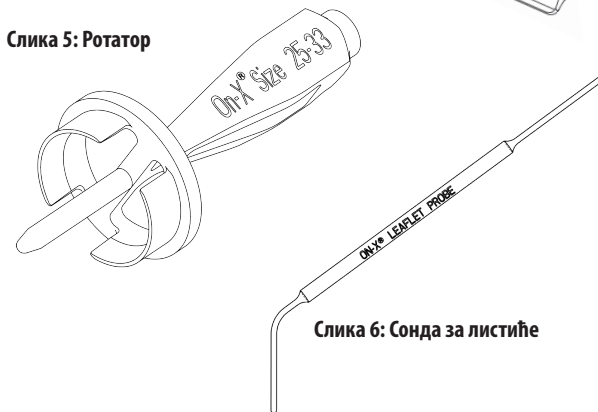
Ротатор се може користити са причвршћеном ручицом инструмента или без ње. Да бисте причврстили ротатор на ручицу инструмента, потисните врх ручице инструмента директно у прорез на крају ручице инструмента. Ротатор ће ускочити на своје место након лаганог притиска.

Сонда за листиће

Сонда за листиће (Слика 6) је флексибилна шипка са укошеним крајевима. Сонда за листиће се може употребити за пажљиво померање листића, да би се проверило њихово слободно отварање и затварање.



Слика 4: Ручица инструмента



Слика 5: Ротатор

Слика 6: Сонда за листиће

8.5 Чишћење и стерилизација додатне опреме

Инструменти за имплантацију протетског срчаног залиска On-X испоручују се засебно, НЕСТЕРИЛНИ, и морају се очистити и стерилизовати пре употребе. Морају се применити стандардни болнички поступци чишћења хируршких инструмената. Напомена: метални инструменти су произведени од титанијума. Пластични инструменти су произведени од полифенилсулфона. Материјали кориштени за ове инструменте могу да поднесу стандардну стерилизацију паром и брзу стерилизацију паром.

УПОЗОРЕЊЕ: Ови инструменти се не испоручују стерилни. Пре сваке употребе морају се прописно очистити и стерилизовати.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ стерилизовати инструменте било којим методом стерилизације осим паре. Други начини стерилизације могу да изазову оштећење неких компонената.

УПОЗОРЕЊЕ: Након употребе и пре чишћења ротатор се мора скинути са ручице. За скидање ротатора са ручице инструмента је потребна већа сила од силе код гурања.

9. УПУТСТВА ЗА УПОТРЕБУ

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ користити протетски срчани залистак On-X у следећим случајевима:

- ако је протеза пала, ако је оштећена или се њоме било како руковало на неправилан начин;
- ако је истекао рок трајања;
- ако је оштећена заптивка за заштиту од непрописног руковања;
- ако серијски број за ознаци не одговара серијском броју на ознаци на посуди.

9.1 Обука лекара

За имплантацију протетског срчаног залиска On-X није потребна специјална обука. Технике имплантације ове протезе су сличне онима које се користе код било ког механичког срчаног протетског залиска.

9.2 Стерилизација и поновна стерилизација

Протетски срчани залистак On-X се испоручује стерилан. Ако је датум рока стерилности истекао или ако је код вађења из спољне кутије посуда са залиском оштећена или је баријера која обезбеђује стерилност сломљена, немојте употребити залистак. Назовите службу за кориснике компаније On-XLTI и договорите се о повраћају залиска и испоруци заменског.

УПОЗОРЕЊЕ: Ако се током операције залистак извади из посуде, али се не искористи, не сме се поново упакovati или рестерилизовати.

У тој ситуацији се залистак мора вратити компанији On-XLTI. Назовите службу за кориснике и затражите информације пре било каквог повраћаја.

УПОЗОРЕЊЕ: Немојте рестерилизовати протетски срчани залистак On-X.

9.3 Упутства за руковање и припрему

ОПРЕЗ: Протезом рукујте само инструментима компаније On-XLTI за протетске срчане залиске On-X. Током избора величине залиска треба употребљавати само уређаје за одређивање величине On-XLTI за протетске срчане залиске On-X; други уређаји за одређивање величине би могли да проузрокују неправилан избор залиска.

ОПРЕЗ: Избегавајте додиривање угљеничних површина залиска рукавицама или било каквим металним или абразивним инструментима, јер би они могли да изазову оштећења на површини залиска која нису видљива голим оком, а која могу да доведу до убрзане структурне дисфункције залиска, „бежања“ листића или да послуже као нидус за стварање тромба.

ОПРЕЗ: Избегавајте оштећивање протезе применом прекомерне силе на ушће или на листиће залиска.

Хируршка сестра

1. Проверите рок трајања на спољној кутији.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ користити протетски срчани залистак Оп-Х ако је рок трајања истекао. Ако залистак није искоришћен, пластична посуда је неоштећена, а датум рока стерилности је истекао, залистак треба вратити у Оп-ХЛТИ.

- Извадите посуду са залиском и документацију из спољне кутије. Прегледајте има ли на посуди оштећења.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ употребити протетски срчани залистак Оп-Х ако је пао, ако је оштећен или се њиме руковало на било који непрописан начин. Ако утврдите било каква оштећења, употребите други залистак и организујте повраћај путем службе за кориснике компаније Оп-ХЛТИ.

- Попуните регистрациону картицу имплантације као што захтевају локални закони и што пре је вратите у Оп-ХЛТИ. То омогућава да се пацијент унесе у бази података за праћење, што би могло да буде важно за будућа обавештења у вези са залиском. Дајте евиденцијску картицу пацијенту или је уложите у здравствени картон пацијента.
- Отворите спољну посуду

Дизајн посуде за навојним спољним поклопцем: Окрените поклопац у смеру супротном од казаљке на сату до краја, а затим скините поклопац са посуде (Слика 7а).

Дизајн посуде са Тувек® поклопцем на одлепљивање: Ухватите угао језичка за одлепљивање и повуците према назад, односно према средини посуде (Слика 8а). Наставите са одлепљивањем док потпуно не скинете поклопац.

- Хируршка сестра може да извади стерилну унутрашњу посуду из спољне посуде тако да пажљиво повуче језичак причвршћен на врх унутрашње посуде (Слика 7б или Слика 8б). Унутрашња посуда се затим ставља на тачну са инструментима. Алтернативно се унутрашња посуда може ставити на стерилно поље тако да се спољна посуда пажљиво изврне изнад стерилног поља (Слика 7с или Слика 8с) и да се пусти да унутрашња посуда склизне на стерилно поље.

Хируршка сестра/хирург:

- Проверите заптивку за заштиту од неовлашћеног руковања на унутрашњој посуди.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ користити протетски срчани залистак Оп-Х ако је заптивка за заштиту од неовлашћеног руковања оштећена. Ако утврдите да је заптивка за заштиту од неовлашћеног руковања оштећена, употребите други залистак и организујте повраћај путем службе за кориснике компаније Оп-ХЛТИ.

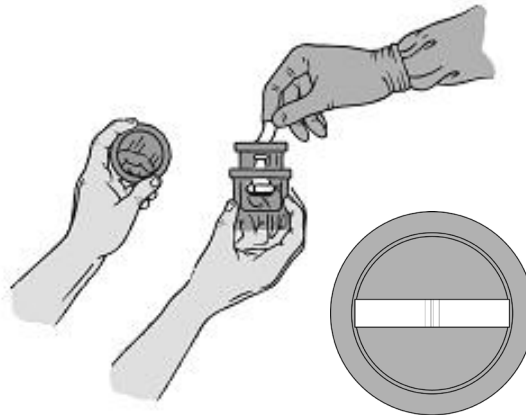
- Отворите унутрашњу посуду тако да пажљиво окренете поклопац да бисте сломили заптивку за заштиту од неовлашћеног руковања (Слика 9) и затим скинете поклопац са базе.
- Притисните врх ручице инструмента у прорез на држачу залистак тако да чврсто ускочи на своје место (Слика 10). Пажљиво извадите залистак из посуде и гурните плочу држача са држача.

Дизајн навојног поклопца

Слика 7а. Спољни навојни поклопац



Слика 7б. Уклањање повлачењем језичка...



Слика 7с. ...или извртање на стерилно поље

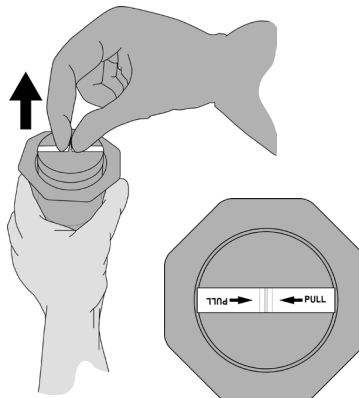


Дизајн поклопца на одлепљивање

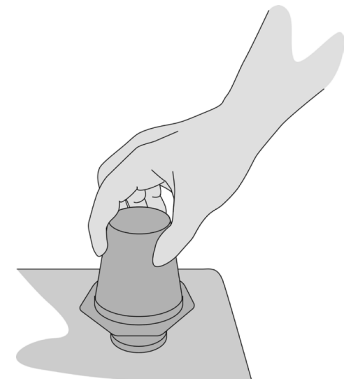
Слика 8а. Спољни поклопац на одлепљивање



Слика 8б. Уклањање повлачењем језичка...



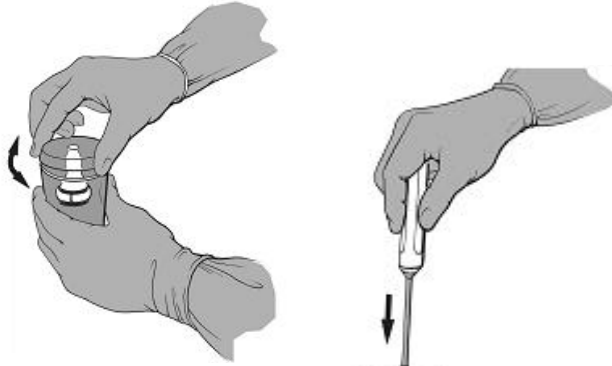
Слика 8с. ...или извртање на стерилно поље



Пажљиво и лагано ухватите прстен за шивење рукавицом и благ окрените ручицу инструмента у било ком смеру. Залистак би требао лако да се окреће унутар прстена за шивење. Прекините испитивање окретања када ознака смера буде поравната са обртном осом.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ користити протетски срчани залистак Оп-Х ако се залистак не окреће лако. Употребите други залистак и организујте повраћај путем службе за кориснике компаније Оп-ХЛТИ.

Слика 9. Отварање спољне посуде



Слика 10. Постављање ручице инструмента

4. Проверите ознаку са серијским бројем тако да је упоредите са ознаком на спољној посуди.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ користити протетски срчани залистак Оп-Х ако ознака са серијским бројем не одговара ознаци на посуди. Употребите други залистак и организујте повраћај путем службе за кориснике компаније Оп-ХЛТИ.

5. Уклоните ознаку са серијским бројем тако да одсечете конач који је причвршћена на залистак. По жељи ознаку можете одмах да искористите за проверу стерилности стандардним техникама култивирања ћелија.
6. Залистак је сада спреман за имплантацију. Да бисте олакшали позиционирање током имплантације, струк ручице инструмента може да се савије тако да ухватите крајеве ручице и струка, а затим их савијете. Избегавајте хватање залиска.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ користити залистак као полугу за савијање ручице инструмента. Тиме бисте могли да оштетите залистак и да изазовете механички квар.

9.4 Имплантирање уређаја

УПОЗОРЕЊЕ: Сви додатни инструменти морају да се очисте и стерилизирају пре употребе у складу са упутством за употребу инструмента.

Одређивање величине

Код одређивања величине анулуса употребљавајте само уређаје за одређивање величине протетских срчаних залистака Оп-Х. Уређаји за одређивање величине имају цилиндричне, конусне и аортне-реплика крајеве. Као помоћ код избора уређаја за одређивање величине примените Табелу 2.

Цилиндрични уређаји за одређивање величине одговарају величинама залистака од 19 мм до 25 мм. Конусни уређаји за одређивање величине одговарају величинама залистака 27/29 мм и 31/33 мм. Те врсте уређаја за одређивање величине могу се употребљавати за аортне и митралне залиске.

Одговарајућа величина залиска утврђује се постизањем комотног, непрејаког приањања уређаја за одређивање величине у анулусу. Када се постигне одговарајуће приањање, одговарајућу величину залиска означава идентификациона ознака на уређају за одређивање величине. Протетски митрални срчани залиски Conform-X Оп-Х могу се употребити када је одговарајуће приањање једнако или између величина 25 и 33.

Аортни реплика-уређаји за одређивање величине су доступни за све величине аортних залистака. Код аортних залистака од 19 мм до 25 мм аортни реплика-уређаји за одређивање величине употребљавају се за верификацију да се аортни залистак може правилно поставити у анулус и да коронарне артерије нису блокиране. Аортни залиски од 19 мм до 25 мм са стандардним, Conform-X и анатомским конфигурацијама прстена за шивење произведени су да приликом имплантације приањају у анулус тако да изложен угљенички део остане у анулусу, а прстен за шивење буде интрасупраануларно (Слика 11).

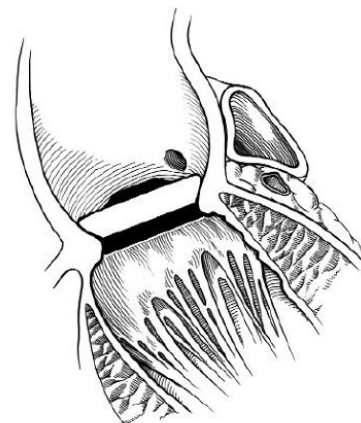
УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ одређивати величину прстена за шивење аортног залиска од 19 мм до 25 мм тако да улеже у анулус.

Аортни залиски величине 27/29 мм стандардних, Conform-X и анатомских конфигурација прстена за шивење намењени су за постављање у интраануларни положај и имају реплика-уређај за одређивање величине који имитира то постављање.

Сви митрални залиски, укључујући митрални протетски срчани залистак Оп-Х Conform-X, намењени су за постављање у супраануларни положај (Слика 12).

ОПРЕЗ: Избегавајте употребу превелике величине залиска, јер би то могло да изазове сметње у функцији залиска.

Слика 11. Копирни модули за одређивање величине аорте потврђују аортни залистак



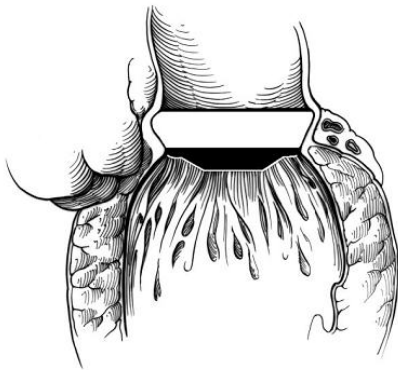
9.5 Технике шивења

Технике шивења зависе од одлуке хирурга и стања пацијента. Аортни залистак намењен је за постављање тако да се анулус ткива ослања на проширење ушћа. Међу хирурзима постоји општи консензус да појединачни мадрацни шавови без извртања, са или без "плецета" обезбеђују најбоље приањање анулуса залиска на спољну површину проширења ушћа.

Митрални залисци обично се имплантирају шавовима са „плецетима“ или без њих, техником мадрацног шав са извртањем, иако се успешно употребљавају и технике без извртања и континуалног шав са.

ОПРЕЗ: Приликом позиционирања залиска припазите да материјал за шивење или анатомске структуре не ометају кретање листића. Способност окретања залиска може да буде од помоћи у спречавању абнормалне резидуалне патологије која би могла да омета кретање листића.

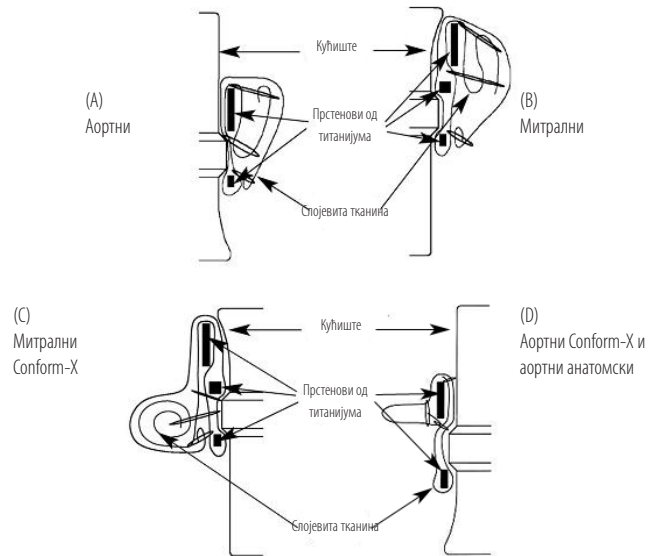
Слика 12. Супраануларни положај залиска



Шавови треба да прођу кроз централну тачку прстена за шивење. Тиме се омогућава да прстен за шивење остане флексибилан и да приања на анулус. То такође спречава да игла за шивење додирне титанијумске прстенове који леже унутар прстена за шивење (слика 13). Ознаке смера на прстену за шивење могу се користити код постављања шавова.

ОПРЕЗ: Код анатомског прстена за шивење шавови на трима комисирама залиска морају да одговарају трима ознакама на прстену за шивење.

Слика 13. Попречни пресеци прстена за шивење

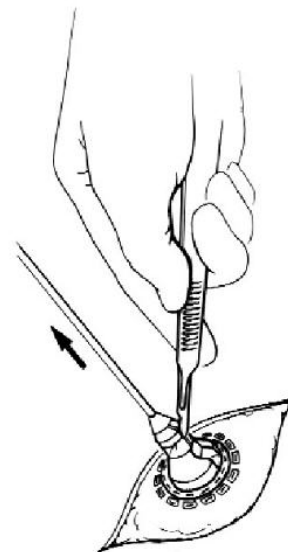


Након што су сви шавови постављени, залистак се потискује у анулус и шавови се везују. Код аортних залиска препоручује се да се прва 3 чвора повежу на истом размаку и на средини између комисура да би се залистак стабилизовао у анулусу. Држач се уклања са залиска тако да се сигурносни конач пажљиво одсече, као што је приказано на Слици 14, а затим се држач залиска пажљиво подигне ручицом из залиска.

УПОЗОРЕЊЕ: НЕМОЈТЕ покушавати да поново угурате држач залиска у залистак након што сте га уклонили. Аортни и митрални залисци користе једносмерне држаче залиска специфичне за сваки тип залиска. (Слика 2.)

ОПРЕЗ: Везице конач морају се одсећи кратко, да би се избегло било какво потенцијално ометање кретања листића.

Слика 14. Уклањање држача залиска



9.6 Процена покретљивости листића и ротација залиска

Испитивање покретљивости листића

Након што је залистак постављен, мора се испитати слободна покретљивост листића. Да бисте испитали покретљивост листића, употребите сонду ротатора или сонду за листиће за пажљиво померање листића да бисте утврдили да се слободно отварају и затварају.

УПОЗОРЕЊЕ: Покретљивост листића испитујте само сондом за листиће Оп-ХЛТИ Оп-Х или сондом за листиће на крају ротатора.

Окретање

Ако се листићи не покрећу слободно, пажљиво окрећите залистак у било ком смеру док не дође у положај у ком нема отпора кретању листића.

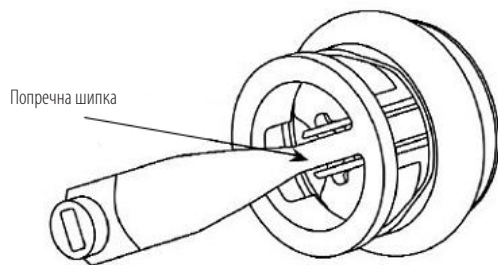
ОПРЕЗ: Немојте покушавати да окренете залистак ако осетите било какав значајан отпор. Обртни момент који је потребан за ротирање на месту постављања треба да буде исти као онај који је потребан када се тестира ротација пре имплантирања. Ако је потребан приметно већи обртни момент за ротацију, престаните да тестирате ротацију. Ако је окретање потребно, а не можете га постићи, уклоните залистак.

Ротатор се може користити са причвршћеном ручицом инструмента или без ње. Према потреби, причврстите ручицу инструмента на ротатор тако да потискујете врх ручице инструмента у прорез на крају ручице ротатора док чврсто не ускочи на своје место.

УПОЗОРЕЊЕ: За окретање залиска *in situ* употребљавајте само ротатор Оп-ХЛТИ Оп-Х. Употребите искључиво ротатор одговарајуће величине. Употребом ротатора погрешне величине могли бисте да оштетите залистак.

Док је сонда за листиће ротатора између листића, а попречна шипка поравната са обртном осом листића залиска, пажљиво потискујте ротатор у залистак док лако не ускочи на своје место (Слика 15).

Слика 15. Уметање ротатора залиска



ОПРЕЗ: Код уметања ротатора не бисте смели да осећате отпор. Ако осетите отпор, зауставите, уклоните и поново поравнајте ротатор пре поновног покушаја уметања.

Након окретања поново испитајте покретљивост листића. Ако не можете да постигнете слободно кретање листића, уклоните залистак.

9.7 Оријентација залиска

Аортно:

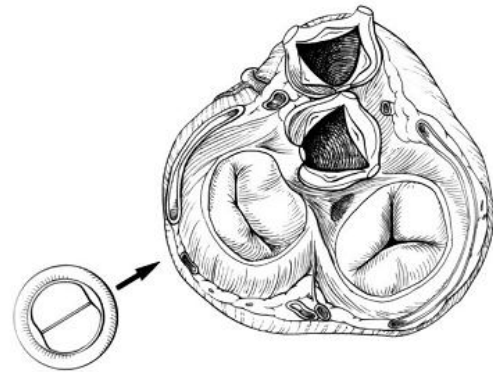
На темељу клиничких истраживања не постоји преферентно усмерење за аортне протетске срчане залиске Оп-Х са стандардним, Conform-X или анатомским конфигурацијама прстена за шивење.

ОПРЕЗ: Након имплантације залиска визуелно потврдите да је коронарно ушће слободно у смислу потенцијалног ометања.

Митрално:

У литератури се сугерише да обртна оса митралног залиска треба да буде постављена антианатомски. Погледајте слику 16.

Слика 16. Обртна оса митралног залиска постављена антианатомски



Митрални стандардни и Conform-X

10. ИНФОРМАЦИЈЕ О ПОСТУПАЊУ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЈЕ

10.1 Компатибилност са снимањем магнетном резонанцом

*Напомена: Следећи налази снимања магнетном резонанцом се односе на све величине Оп-Х протетских срчаних залиска и конфигурације манжетне за шивење.

Условно компатибилан са снимање магнетском

резонанцијом: 

Утврђено је да је протетски срчани залистак Оп-Х, митрални протетски залистак Conform-X, величине 25–33 мм* условно компатибилан за снимање магнетном резонанцијом према терминологији коју наводи Америчко –удружење за испитивање и материјале (ASTM), ознака: F2503-08. Стандардна пракса за обележавање медицинских уређаја и других компоненти у окружењу магнетне резонанце. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

У претклиничким истраживањима показано је да митрални протетски срчани залистак Оп-Х Conform-X величине 25–33 условно безбедан за употребу у окружењима за снимање магнетном резонанцијом. Пацијенти са наведеним уређајем могу се безбедно снимати одмах након имплантације под следећим условима:

Статичко магнетно поље:

- Статичко магнетно поље од 3 тесла или мање
- Максимални протосрпни градијент магнетног поља од 720 гауса/см или мање

Загревање повезано са МР:

Током претклиничких испитивања митрални протетски срчани залистак Оп-Х, Conform-Х, величина 25–33, стварао је следећи пораст температуре током снимања магнетном резонанцијом у трајању од 15 минута (односно по секвенци импулса) у систему за снимање магнетном резонанцијом од 3 тесла (3 тесла/128 МХз, Excite, HDx, са софтвером 14Х.М5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Највећа промена температуре +1,6 °С

Зато је приликом експеримента у вези са загревањем митралног протетског срчаног записка Оп-Х, Conform-Х, величине 25–33, током снимања магнетном резонанцијом при 3 тесла помоћу РФ спирале за слање/пријем за снимање целог тела на МР систему добијена специфична брзина апсорпције (SAR) од 2,9 вата/кг (W/kg) (односно калориметријски мерена упросечена вредност за цело тело од 2,7 вата/кг (W/kg) и утврђено је да је највећа количина загревања до које је дошло у вези са специфичним наведеним условима била једнака или мања од +1,6 °С.

Информације о артефактима:

Квалитет снимања магнетном резонанцијом може бити угрожен ако је посматрана област на истом месту или релативно близу положаја митралног протетског срчаног записка Оп-Х Conform-Х, величине 25–33. Зато може да буде потребна оптимизација параметара снимања магнетном резонанцијом ради компензације присутности овог уређаја.

Секвенца импулса	Величина губитка сигнала (mm2)	Оријентација равни
T1-SE	1.090	Паралелна
T1-SE	686	Перпендикуларно
GRE	1.478	Паралелна
GRE	1.014	Перпендикуларно

10.2 Враћена роба

За враћање било којих производа потребно је претходно одобрење службе за кориснике компаније Оп-ХЛТИ. Сва питања у вези са записком или одобрењем за повраћај можете упутити служби за кориснике.

Лиценцирано под бројевима патената у САД-у 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; серијски број одобрења 09/010,449; серијски број одобрења 09/224,816; и друге дозволе и патенти који су у поступку одобрења.

11. ИНФОРМАЦИЈЕ О ПАЦИЈЕНТУ**11.1 Регистрација пацијента**

У сваком паковању записка се налази картица за евиденцију пацијента и регистрациона картица имплантације. Компанија Оп-ХЛТИ захтева да регистрациона картица имплантације буде попуњена одмах и да се копија за слање врати служби за кориснике компаније Оп-ХЛТИ. Код вишеструког имплантирања записка попуните картицу за сваки залистак. Компанија Оп-ХЛТИ ће употребити те податке за обавештавање и као помоћ код обнављања залиха у болници. Сви подаци пацијента остаће строго поверљиви, а откривање података којима би се могао идентификовати пацијент може се одбити ако је то дозвољено законом.

11.2 Картица евиденције пацијента

Картица евиденције пацијента се доставља уз протезу. Пацијенте треба подстакнути да попуне картицу евиденције и да је стално имају код себе.

11.3 Брошуру са информацијама за пацијенте

Компанија Оп-ХЛТИ је ставила на располагање брошуру са информацијама за пацијенте коју лекар може дати пацијенту пре отпуштања. Копије брошуре су доступне на захтев код заступника компаније Оп-ХЛТИ.

12. ОДРИЦАЊЕ ОД ГАРАНЦИЈА

Због раније наведених компликација које се могу појавити код сваке употребе протетског срчаног записка и могућности, такође раније наведених оштећења пре, током или након имплантације, компанија Оп-ХЛТИ гарантује само да ће производ бити усклађен са стандардним спецификацијама компаније Оп-ХЛТИ. Компанија Оп-ХЛТИ не даје никакве друге гаранције у вези са функционисањем производа током рада, а не преузима ни било какве ризике у вези са резултатима употребе овог производа. Целокупни ризик у вези са употребом производа сноси купац. Компанија Оп-ХЛТИ се одриче свих других гаранција у вези са производом, изричитих или подразумеваних, укључујући, између осталог, она која се односе на подесност производа за продају или његову подесност за одређену сврху. Компанија Оп-ХЛТИ не преузима одговорност за било какав директан, посебан, последичан или случајан губитак, штету или трошак у вези са употребом производа. Ниједно лице нема никаква овлашћења да мења те услове или да обавезе Оп-ХЛТИ на било какву додатну одговорност или гаранцију у вези са употребом производа.

ДОДОДАТАК А

Клиничке информације које захтева Савезна агенција за храну и лекове (ФДА, САД)

1. НЕГАТИВНИ ДОГАЂАЈИ

У европском предтржишном истраживању имплантирано је 184 аортних протетских срчаних залистака Оп-Х на 184 пацијента у 11 центара. Средње праћење је трајало 2,2 године (у распону од 0 до 4,0 године) односно укупно 411,8 пацијент-година. У митралном положају је уграђено 229 залистака на 229 пацијената у 16 центара. Средње праћење за митралне залиске је трајало 1,8 године (у распону од 0 до 4,5 године) односно укупно 417,9 пацијент-година.

Током истраживања код аортних пацијената је дошло до 7 смрти, од којих су 2 окарактеризоване као повезане са залиском. Узроци смрти повезаних са аортним залиском биле су тромбоемболија (1 пацијент) и изненадна, необјашњена смрт (1 пацијент). Код митралних пацијената током истраживања је дошло до 18 смрти, од којих су 3 окарактеризоване као повезане са залиском. Узроци смрти повезаних са митралним залиском биле су рано, неконтролисано крварење (1 пацијент) и изненадна, необјашњена смрт (2 пацијент).

1.1 Уочене нуспојаве

У клиничком испитивању су пријављене нежељене нуспојаве које су наведене у Табелама 3 и 4

2. КЛИНИЧКА ИСПИТИВАЊА

2.1 Предмаркетиншка истраживања

Предмаркетиншка истраживања протетског срчаног залиска Оп-Х су била намењена испитивању безбедности и ефикасности залиска код замене митралног и аортног залиска. Пацијенти којима је била потребна изолована замена аортног срчаног залиска уписивани су од 1996. до 2000. године у 11 центара у међународно, проспективно, нерандомизовано истраживање у више центара са ретроспективним контролама. Пацијенти којима је била потребна изолована замена митралног срчаног залиска уписивани су од 1996. до 2001. године у 16 центара у међународно, проспективно, нерандомизовано истраживање у више центара са ретроспективним контролама.

Аортна група је обухватала 184 пацијента (121 мушкарца, 63 жене) од 20 до 80 година (средња вредност 60,2 године). Кумулативна контрола је износила 411,8 пацијент-година са средњом вредношћу од 2,2 године (СД = 0,8 године, распон = од 0 до 4,0 године). Митрална група је обухватала 229 пацијента (86 мушкараца, 143 жене) од 21 до 78 година (средња вредност 59,2 године). Кумулативна контрола је износила 417,9 пацијент-година са средњом вредношћу од 1,8 године (СД = 1,3 године, распон = од 0 до 4,5 године). У Табелама 5 и 6 су презентовани преоперативни и оперативни демографски подаци о пацијентима. На графикону 1 је приказан број пацијената са имплантатом у поређењу са трајањем контроле. У Табели 7 су приказане информације о имплантатима према величини залиска, укључујући број пацијената којима је имплантиран уређај и број пацијент-година.

Циљеви истраживања у погледу безбедности забележени у истраживањима су били компликације; за потврђивање постојања или непостојања одређених компликација су примењене анализе крви. Резултати у погледу безбедности су наведени у Табелама 3 и 4. Циљеви истраживања у погледу ефикасности су били класификација и ехокардиографске процене према New York Heart Association (NYHA). Подаци према NYHA и подаци из анализа крви су добијени преоперативно, интраоперативно и постоперативно на 3 до 6 месеци, на годину дана и након тога једанпут годишње. Хемодинамички подаци су добијени приликом отпуштања и после годину дана. У табелама 8 и 9 су приказани ти резултати у погледу ефикасности.

2.2 Постмаркетиншко истраживање доње циљне антикоагулације

Проспективно рандомизовано антикоагулационо клиничко истраживање Оп-Х (PROACT) је било намењено процени безбедности и ефикасности лечења пацијената са имплантираним протетским срчаним залиском Оп-Х мање агресивном антикоагулационом терапијом од оне коју тренутно препоручују смернице American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) или American College of Chest Physicians (ACCP) за пацијенте који примaju механички протетски залистак са два листића. Прва уписана и анализирана група је употребљена за поређење стандардне антикоагулационе терапије у поређењу са циљем међународног нормираног односа (INR) од 1,5 до 2,0 код пацијената са високим ризиком којима је потребна замена аортног залиска (AVR).

Структура истраживања и избор пацијената

Високоризични AVR сегмент истраживања PROACT је било проспективно, рандомизовано, отворено, контролисано истраживање којим су се упоређивали резултати после замене аортног залиска залиском Оп-Х. Истраживање је проведено у 36 центара у Северној Америци, од којих је 35 било у САД-у, а 1 у Канади. У тој AVR групи било је укупно 425 пацијената са високим ризиком од тромбозе залиска и тромбоемболије. Уписивање је почело у јуну 2006. године и за високоризичну AVR групу затворено је у октобру 2009. За овај извештај су доступни подаци о праћењу до 1. септембра 2014. године. Примарни циљеви испитивања су биле стопе тромбозе залиска, тромбоемболије, крварења, поновне операције, експлантације залиска и морталитет због свих узрока и морталитет повезан са залиском према дефиницијама смерница Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) за истраживања залистака. Неинфериорност између 2 група требала је да буде процењена помоћу композитних резултата за стопе тромбозе залиска, тромбоемболије и крварења, као и маргине неинфериорности од 1,5% (апсолутна). Процена величине узорка је утврђена једностраним пропорционалним испитивањем са грешком типа I од 0,05 и потенцијалом од 80% за испитивање хипотезе о неинфериорности.

Критеријуми укључивања пацијената

Критеријуми укључивања пацијената су били следећи:

1. Пацијенти са клиничком индикацијом за изоловани AVR
2. Пацијенти са следећим стањима којима се сврставају у „високоризичну“ групу: хронична фибрилација атрија, истинска фракција левог вентрикула < 30%, повећан леви атријум пречника > 50 мм, спонтани ехокардиографски контрасти у левом атријуму, васкуларне патолошке карактеристике, неуролошки догађаји, хиперкоагулабилност (дефинисана у наставку), лева или десна вентрикуларна анеуризма, непостојање реакције тромбоцита на аспирин или клопидогрел и жене које су биле на заменској естрогенској терапији.
3. Дозвољени су и истовремени оперативни захвати на срцу, укључујући уградњу бајпаса на коронарну артерију, репарацију митралног или трикуспидалног залиска, замену узлазне аорте и „мазе“ поступак
4. Одрасли пацијенти (најмање 18 година)

Критеријуми искључивања пацијената

Критеријуми искључивања пацијената су били следећи:

1. Десна замена залиска
2. Двострука (аортна плус митрална) замена залиска
3. Пацијенти са активним ехокардитисом у тренутку имплантације
4. Ранији потврђен или суспектан тромбоемболијски догађај или тромбофлебитис који се догодио или је решен у року од годину дана пре захвата

5. Пацијенти у хитном стању

Хиперкоагулабилност код AVR пацијената је дефинисана следећим анализама крви које су проведене преоперативно и пре примене варфаринске терапије: активирана резистенција на протеин Ц (фактор „V Leiden“ мутације), протромбинска мутација, активност антитромбина III, активност протеина Ц, активност протеина С, активност фактора VIII и холестерол ниске густине липопротеина. Резистенција на аспирин и клопидогрел код AVR пацијената је дефинисана на основу клиничких лабораторијских испитивања: 11-дехидро-тромбоксан Б2 у урину (касније промењено у тромбоксан А2 у крви) за аспирин и инхибицију P2Y12 за клопидогрел.

Рандомизација у експерименталну и контролну групу

Сви пацијенти су примали рутински варфарин са циљним INR-ом од 2,0 до 3,0, плус аспирин 81 мг дневно током 3 прва постоперативна месеца. 90 дана после захвата с проведена је рандомизација помоћу стандардног алгоритма за рандомизацију интернет рандомизацијским модулом „Mersenne Twister“.

Експериментална група: Током прва 3 постоперативна месеца примењен је варфарин са INR вредношћу од 2,0 до 3,0 са аспирином од 81 мг/дан. Након 3 месеца доза варфарина је смањена на циљну INR вредност од 1,5 до 2,0, са аспирином од 81 мг/дан.

Контролна група: Постоперативно је примењен варфарин са циљном INR вредношћу од 2,0 до 3,0 са аспирином од 81 мг/дан током целог трајања истраживања.

Било који пацијент у експерименталној групи који је доживео тромбоемболијски догађај пребачен је на стандардну антикоагулациону терапију (INR, 2,0 – 3,0 плус аспирин 81 мг/дан), иако су такви пацијенти остали у експерименталној групи према „планираном лечењу“.

Примарни циљеви истраживања

Примарни циљеви укључивали су јака крварења, лакша крварења, транзиторни исхемијски атак (ТИА), исхемијски удар, периферну тромбоемболију, тромбозу залиска, комбинацију тих догађаја, поновну операцију, експлантацију и морталитет због свих узрока и морталитет због залиска.

Секундарни циљеви

Секундарни циљеви су укључивали ендокардитис, хемолизу, хемолитичку анемију, паравалвуларно пропуштање, структурну и неструктурну дисфункцију, постоперативну функционалну класу према New York Heart Association и ехокардиографску хемодинамику (вршни градијент, средњи градијент, ефективна површина ушћа и валвуларна регургитација).

План праћења

Пацијенти су праћени путем личних посета локацијама истраживања на 3 месеца, 6 месеци и 1 годину после захвата и затим једанпут годишње 2 до 5, па чак и до 8 постоперативних година како би се прикупило потребних 800 контролних пацијент-година које захтева FDA. Током тих посета је проведена електрокардиографија или ехокардиографија према протоколу и клиничким индикацијама. Сви пацијенти који су били на варфаринској терапији праћени су помоћу недељних кућних INR (међународни нормирани однос) испитивања преко централног телефона или путем интернет базе података. Период праћења је трајао до 1. септембра 2014. године и проведен је на 98% пацијената.

Управљање вредностима међународног нормираног односа (INR)

Приликом рандомизације сви пацијенти су добили кућни INR монитор. INR контрола је одржавана помоћу недељног кућног испитивања, а дозе варфарина прилагођаване су на клиничким локацијама како би се смањила INR варијабилност и повећало време у INR циљном распону. Усклађеност са кућним праћењем је утврђена на основи месечне фреквенције проведених испитивања.

Статистичка анализа

За нумеричка мерења забележени су дескриптивни статистички подаци, укључујући средњу и стандардну девијацију. Ране нежељене нуспојаве су биле оне које су се догодиле пре рандомизације и израчунате су у процентима. Касније (пострандомизацијске) линеаризоване стопе нежељених нуспојава у %/пацијент-година (пац-год) су израчунате на основу безбедносне популације, укључујући све пацијенте који су добили најмање 1 дозу лека који се испитивао. Каплан-Мајерове криве у табели преживљавања израчунате су за податке о времену до одређеног догађаја, од времена рандомизације до првог догађаја анализе су извршене помоћу статистичког софтвера Statistical Analysis Systems, верзија 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

РЕЗУЛТАТИ

Од јуна 2006. до октобра 2009. године у високоризичну AVR групу истраживања PROACT уписано је 425 пацијената. Од тих 425 пацијената 185 је рандомизовано после 3 постоперативна месеца у експерименталну групу, а 190 у контролну групу. Период праћења у просеку је трајао 3,82 године до 1. септембра 2014. године (878,6 пацијент-година за контролну групу и 766,2 пацијент-година за експерименталну групу). Преосталих 50 пацијената је уклоњено из истраживања пре рандомизације из следећих разлога: смрт (n = 8), искључивање нежељених нуспојава према протоколу (n = 10), обављен је неки други захват или није обављен захват (n = 14), повлачење пацијента или лекара (n = 11), искључивање према критеријумима протокола (n = 3), експлантација (n = 1) и губитак контролног праћења (n = 3). Средња старост приликом оперативног захвата је износила $55,8 \pm 12,0$ година (распон 22 – 85) у контролној групи и $54,1 \pm 13,0$ година (распон 20 – 83) у експерименталној групи (n = 0, 187). У контролној и експерименталној групи 81% и 80% пацијената је било мушкараца (n = 0,898).

Поређење између двају група у погледу патолошких карактеристика нативног залиска, лезије залиска, преоперативне класификације према New York Heart Association, клиничким факторима ризика и абнормалних резултата лабораторијских налаза су наведене у Табели 10. Нису утврђене никакве статистички значајне разлике.

Пацијенти су се сматрали минимално усклађенима ако је њихова фреквенција испитивања била најмање два пута месечно, отприлике два пута чешће од конвенционалног INR праћења у клиничким амбулантама. Пацијенти су се сматрали потпуно усклађенима када је њихова фреквенција испитивања износила 2 – 3 пута месечно. Идеално кућно праћење дало би просечни интервал између испитивања од 7 дана. У овом истраживању просечни интервал између испитивања у обема групама је 9 дана. Више од 80% пацијената је било минимално усклађено са поступцима кућног праћења, > 20% је било идеално усклађено, а 96% свих пацијената је покушало да изврши кућно испитивање најмање једанпут. На крају је 4% пацијената потпуно одбило кућно INR праћење и њих су пратили локални лекари приликом посете клиници. Средња INR вредност је била $1,89 \pm 0,49$ (медијан 1,80) у експерименталној групи пацијената (циљ 1,5 – 2,0) и $2,50 \pm 0,63$ (медијан 2,40) у контролној групи (циљ 2,0 – 3,0).

На слици 17 је приказана дистрибуција INR мерења по групама, са приказом доњих INR нивоа одржаваних у експерименталној групи. Процент INR мерења у циљном распону је износио 64,1% експерименталну групу и 70,4% за контролну групу. Процент у распону експерименталне групе је био сличан проценту у контролној групи упркос ужем циљном распону. Средња INR вредност и INR медијан су били у циљном распону за обе групе. Процент читања > 3,0 или < 1,5 је износио 17,3% у контролној групи и 13,5% у експерименталној групи.

У Табели 11 су приказани резултати догађаја примарних циљева истраживања. Линеаризоване стопе каснијих догађаја су показале да су у експерименталној групи стопе догађаја биле ниже у категорији јаког и лакшег крварења.

Стопе тромботичких догађаја између двају група изгледале су слично. Разлика између догађаја крварења између двају група је била значајно у корист експерименталне групе. Стопе морталитета у двама групама такође су биле сличне; стопе других секундарних догађаја повезаних са залиском које нису приказане у Табели 11 све су биле < 1%/пац-год и такође су биле сличне у двама групама.

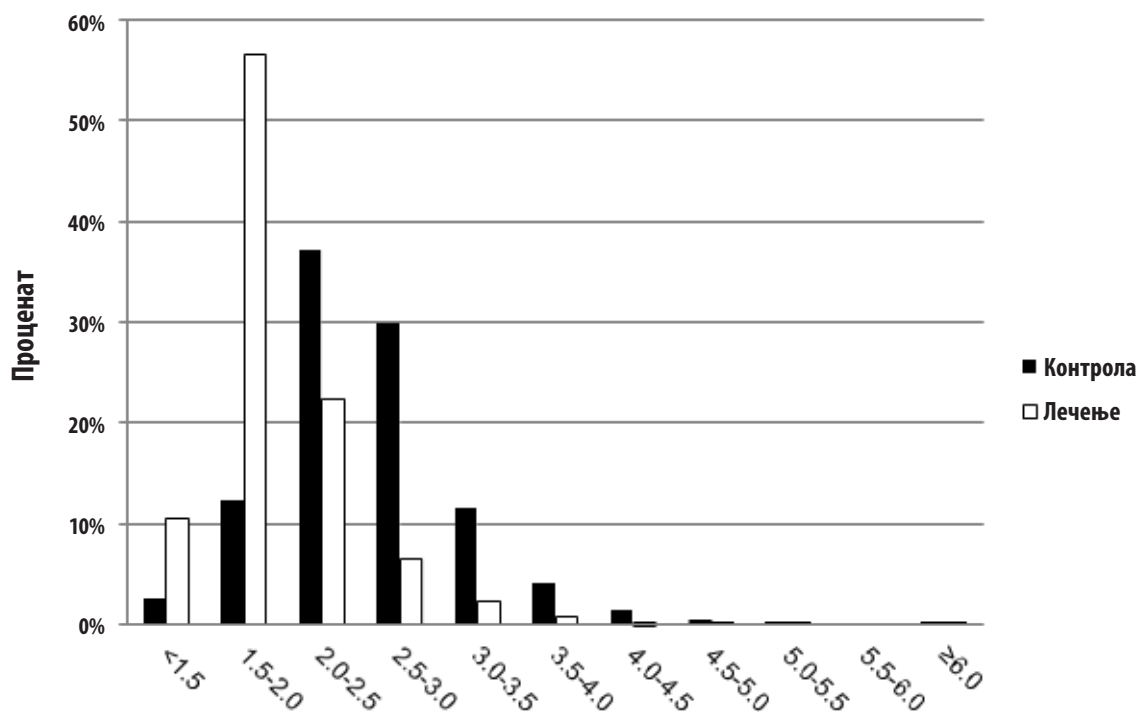
Пре рандомизације 4 пацијента су умрла у првих 30 дана, а још 4 су умрла између 30 и 90 дана. Узрок четирију раних смрти је био кардиогени шок, затајење више органа, бивентрикуларно затајење и атероемболија која доводи до затајења бубрега; све се догодило у року од 2 дана од захвата. Узрок четири смрти на 30 до 90 постоперативних дана су били изненадна смрт непознатог узрока, протетски ендокардитис, церебрално крварење и аритмија.

После рандомизације инциденција изненадне смрти је била слична у обама групама (3 у свакој групи). У контролној групи су биле три кардијалне смрти, а у експерименталној групи ниједна. Смрти повезане са залиском су укључивале два догађаја церебралног крварења и један догађај гастроинтестиналног крварења у контролној групи и један исхемијски удар и једно церебрално крварење у експерименталној групи. Независном проценом је утврђено да остале касне смрти нису биле повезане са залиском, а било их је 7 у свакој групи.

Квалитативном проценом понављања захвата и експлантација је откривено да су врсте и узроци понављања захвата и експлантација били слични у обама групама. Пре рандомизације најчешћи хируршки захват је било поновно испитивање због периперитивног крварења, што се десило 22 пута (5,2% од 425 пацијената или око једне половине свих догађаја периперитивног крварења). Други најчешћи захват је било ново увођење стимулатора срца у року од 14 дана и до њега је дошло код 19 пацијената (4,5% од 425 пацијената). Други рани захвати су обављени због гастроинтестиналног крварења, протетског ендокардитиса, поновног стерналног повезивања и окултне трудноће; сваки се догодио по једанпут. Након рандомизације, понављања захвата у вези са залиском су била повезана са протетским ендокардитисом, паравалвуларним пропуштањем, тромбозом, периферном тромбектомијом, крварењем и трансплантацијом срца. Свеукупна стопа постандомизацијских поновљених захвата је била 0,46%/пац-год у контролној групи и 0,91%/пац-год у експерименталној групи, а стопа експлантација је износила 0,34% у контролној групи и 0,91% у експерименталној групи. Врсте и број поновљених захвата и експлантација сличне су у обама групама.

ТИА је дефинисан као неуролошки дефицит у трајању од ≤ 3 дана. Седам (7) ТИА догодило је у контролној групи у просечном трајању од 1,6 дана, а 11 у експерименталној групи, у просечном трајању од једног дана. Сви су били краткотрајна слепоћа, утрнулост, слабост или пецкање код пацијената на чијим ЦТ или МР снимцима се нису показале абнормалности у циркулацији или нови церебрални инфаркти. У контролној групи је било седам (7) исхемијских удара, а у експерименталној групи шест (6). Од тога су по три у контролној и експерименталној групи решена у року од три дана, али су резултати ЦТ и МР снимања били позитивни. Четири (4) контролна пацијента и два (2) експериментална пацијента су доживела трајан неуролошки дефицит, а један (1) експериментални пацијент је умро од удара другог постоперативног дана. Инциденција догађаја неуролошке тромбоемболије у двама групама била је слична, као што је приказано у Табели 11.

Слика 17. INR дистрибуција



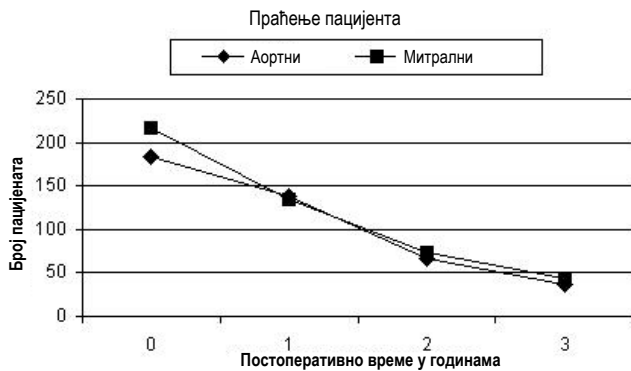
Тромбоза залиска је била квалитативно различита од тромбоемболије у томе што су се све четири тромбозе залиска догодиле код пацијената који су престали да узимају варфарин упркос савету лекара. Ти случајеви су решени експлантацијом залиска (један контролни и један експериментални), једном тромбектомијом и једним спонтаним решењем поновним увођењем варфарина. Сва четири пацијента су се опоравила.

Од комбинованих догађаја примарних циљева у контролној и експерименталној групи 46 је било јаких крварења, 44 лакших крварења, 13 исхемијских удара и 18 ТИА. Јака крварења надале су класификована у 5 догађаја церебралног крварења, 27 догађаја гастроинтестиналног крварења, 3 хематома, 2 крварења из носа и 9 других крварења. Последица церебралног крварења су биле три смрти и два трајна дефицита. Последица исхемијских удара су биле једна смрт и шест трајних дефицита; шест пацијената се потпуно опоравило после < 3 дана. У Табели 11 су стратификовани догађаји крварења и церебралног крварења према контролној и експерименталној групи.

Како би се испитала хипотеза истраживања, проведене су анализе неинфериорности које су приказане у Табели 12. Тим анализама је утврђено да експериментална група није инфериорна у односу на контролну групу уз примену маргине инфериорности од 1,5%. Према протоколу такође су била потребна поређења са објективним критеријумима перформанси (ОПЦ), која су приказана у Табели 13. Истраживање се сматра успешним ако стопе ОПЦ догађаја износе мање од два пута у односу на одговарајући ОПЦ, што је видљиво из табеле.

Графикон 1: Праћење пацијената током времена

Пацијенти са аортним имплантатом N = 184,
 Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година
 Пацијенти са митралним имплантатом N = 229,
 Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година



Праћени пацијенти, Nf	Отпуштање			
	1 година постоперативно	2 године постоперативно	3 године постоперативно	
Аортни	184	138	66	37
Митрални	216	134	74	44

Табела 3: Стопе учених негативних догађаја код аортне замене¹

Сви пацијенти са имплантатом, N = 184, Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година

Компликације	Рани догађаји		Касни догађаји ²		Непостојање догађаја ³ , % [SE]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/пац-год	1 година после операције (n = 138)	3 година после операције (n = 37)
Морталитет (сви)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Морталитет (у вези са залиском)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Ендокардитис	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Експлантација	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Хемолиза⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Крварење ⁶ (сви)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Крварење (јако)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Перивалвуларно пропуштање (сви)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Перивалвуларно пропуштање (јако)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Неструктурна дисфункција залиска	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Поновљена операција (у вези са залиском)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Структурна дисфункција залиска	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоемболија	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Тромбоза	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Напомене:

- Подаци не обухватају резултате двоструких замена залистака.
- Касни догађаји су израчунати као линеаризована стопа на односу укупне вредности пацијент-година.
- Непостојање догађаја израчунато је према методу „Каплан-Мајер“. SE = стандардна грешка.
- n = број пацијената у свакој категорији; N = укупан број испитиваних пацијената.
- Тестовима крви проведеним у централној лабораторији је утврђено да залистак ствара низак ниво потпуно компензоване хемолизе за коју је типично повећање SLDH са средњом вредношћу унутар нормалног распона, смањење хаптоглобина испод нормалног нивоа код 69% пацијената са заменом аортног залиска (AVR) и 65% пацијената са заменом митралног залиска (MVR) на годину дана, а сви остали анализи су унутар нормалног распона.
- Забележена је примена средстава за антикоагулацију. Циљни међународни нормирани однос је био 2,5 до 3,5 код AVR и 3,0 до 4,5 код MVR.

Табела 4: Стопе уочених негативних догађаја код митралне замене¹

Сви пацијенти са имплантатом, N = 229, Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година

Компликације	Рани догађаји		Касни догађаји ²		Непостојање догађаја ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/пац-год	1 година после операције (n = 134)	3 година после операције (n = 44)
Морталитет (сви)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Морталитет (у вези са залиском)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Ендокардитис	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Експлантација	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Хемолиза⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Крварење ⁶ (сви)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Крварење (јако)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Перивалвуларно пропуштање (сви)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Перивалвуларно пропуштање (јако)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Неструктурна дисфункција залиска	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Поновљена операција (у вези са залиском)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Структурна дисфункција залиска	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоемболија	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Тромбоза	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Напомене:

- Подаци не обухватају резултате двоструких замена залистака.
- Касни догађаји су израчунати као линеаризована стопа на односу укупне вредности пацијент-година.
- Непостојање догађаја израчунато је према методу „Каплан-Мајер“. SE = стандардна грешка.
- n = број пацијената у свакој категорији; N = укупан број испитиваних пацијената.
- Тестовима крви проведеним у централној лабораторији је утврђено да залистак ствара низак ниво потпуно компензоване хемоллизе за коју је типично повећање SLDH са средњом вредношћу унутар нормалног распона, смањење хаптоглобина испод нормалног нивоа код 69% AVR пацијената и 65% MVR пацијената на годину дана, а сви остали анализи су унутар нормалног распона.
- Забележена је примена средстава за антикоагулацију. Циљни међународни нормирани однос је био 2,5 до 3,5 код AVR и 3,0 до 4,5 код MVR.

Табела 5: Преоперативни демографски подаци за пацијенте**Преоперативни демографски подаци за аортне пацијенте**Сви пацијенти са имплантираним залиском, N = 184,
Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година

Карактеристике пацијената	N	% (n/N) ¹
Старост приликом имплантације у годинама	60,2 ± 8,4	
Пол:		
• Мушкарци	121	65,8%
• Жене	63	34,2%
NYHA		
класификација:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Непознато	0	0,0%
Лезија залиска:		
• Стеноза	86	46,7%
• Инсуфицијенција	39	21,2%
• Мешано	59	32,1%
• Друго	0	0%

Напомене: 1. n = број пацијената у свакој категорији; N = укупан број испитиваних пацијената.

Преоперативни демографски подаци за митралне пацијентеСви пацијенти са имплантираним залиском, N = 229,
Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година

Карактеристике пацијената	N	% (n/N) ¹
Старост приликом имплантације у годинама	59,2 ± 10,6	
Пол:		
• Мушкарци	86	37,6%
• Жене	143	62,4%
NYHA класификација:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Непознато	4	1,7%
Лезија залиска:		
• Стеноза	29	12,7%
• Инсуфицијенција	111	48,5%
• Мешано	87	38,0%
• Друго	2	0,9%

Напомене: 1. n = број пацијената у свакој категорији; N = укупан број испитиваних пацијената.

Табела 6: Оперативни демографски подаци за пацијенте¹**Оперативни демографски подаци за аортне пацијенте**

Сви пацијенти са имплантираним записком, N = 184,
Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година

Варијабла	Категорија ¹	n	% (n/N) ²
Етиологија ³	Калцификација	92	50,0%
	Дегенеративно	51	27,7%
	Реуматско	24	13,0%
	Конгенитално	18	9,8%
	Ендокардитис	8	4,4%
	Дисфункција протетског записка	0	0,0%
	Друго	6	3,3%
	Истовремене процедуре ³	Ништа	141
Графт-бајпас коронарне артерије		21	11,4%
Миотомија		10	5,4%
Репарација митралног записка		5	2,7%
Репарација или замена аортног записка		4	2,2%
Репарација трикуспидалног записка		1	0,5%
Миокардијални „bridging“		1	0,5%
Замена трикуспидалног записка		0	0,0%
Експлантација анулопластичног прстена		0	0,0%
Поступак „Maze“		0	0,0%
Затварање атријалне аурикуле		0	0,0%
Репарација вентрикуларне анеуризме		0	0,0%
Друго		0	0,0%
Постојећа стања ³		Системска хипертензија	90
	Хиперлипидемија	83	45,1%
	Ангина	42	22,8%
	Болест коронарних артерија	42	22,8%
	Дијабетес мелитус	33	17,9%
	Атријалне аритмије	25	13,6%
	Дисфункција левог вентрикула	23	12,5%
	Конгестивно затајење срца	22	12,0%
	Инфаркт миокарда	12	6,5%
	Цереброваскуларни акцидент	10	5,4%
	Болест каротидних артерија	7	3,8%
	Ендокардитис	4	2,2%
	Кардиомиопатија	3	1,6%
	Имплантирање стимулатора	2	1,1%
	Графт-бајпас коронарне артерије	1	0,5%
	Претходна замена аортног записка	1	0,5%
	Претходна замена митралног записка	0	0,0%
	Друго	27	14,8%
	Величина записка	19 мм	17
21 мм		35	19,0%
23 мм		70	38,0%
25 мм		38	20,6%
27/29 мм		24	13,0%

Напомене:

1. Редослед по учесталости, осим за величину записка.
2. n = број пацијената у свакој категорији; N = укупан број испитиваних пацијената.
3. Може бити више пацијената.

Оперативни демографски подаци за митралне пацијенте

Сви пацијенти са имплантираним записком, N = 229,
Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година

Варијабла	Категорија ¹	N	% (n/N) ²
Етиологија ³	Реуматско	86	37,6%
	Дегенеративно	62	27,1%
	Калцификација	36	15,7%
	Ендокардитис	16	7,0%
	Дисфункција протетског записка	6	2,6%
	Конгенитално	4	1,8%
	Друго	38	16,6%
	Истовремене процедуре ³	Ништа	130
Графт-бајпас коронарне артерије		44	19,2%
Репарација трикуспидалног записка		22	9,6%
Затварање атријалне аурикуле		12	5,2%
Репарација митралног записка		12	5,2%
Поступак „Maze“		12	5,2%
Затварање септалног дефекта		8	3,5%
Репарација вентрикуларне анеуризме		3	1,3%
Мукулуризација		2	0,9%
Замена трикуспидалног записка		1	0,4%
Експлантација анулопластичног прстена		1	0,4%
Постојећа стања ³	Атријалне аритмије	137	59,3%
	Пулмонална хипертензија	108	46,8%
	Системска хипертензија	88	38,1%
	Хиперлипидемија	88	38,1%
	Конгестивно затајење срца	80	34,6%
	Друго	77	33,3%
	Болест коронарних артерија	67	29,0%
	Пушач	64	27,7%
	Дисфункција левог вентрикула	47	20,4%
	Цереброваскуларни акцидент	43	18,6%
	Дијабетес мелитус	40	17,3%
	Ангина	38	16,4%
	Инфаркт миокарда	30	13,0%
	Хипертироидизам	27	11,7%
	Хронична опструктивна пулмонална болест	25	10,8%
	Ендокардитис	18	7,8%
	Гастроинтестинални улкус	18	7,8%
	Хронично затајење бубрега	13	5,6%
	Болест каротидних артерија	12	5,2%
	Графт-бајпас коронарне артерије	10	4,4%
	Карцином	10	4,4%
Претходна замена митралног записка	9	3,9%	
Кардиомиопатија	8	3,5%	
Имплантирање стимулатора	6	2,6%	
Величина записка	25 мм	33	14,4%
	27/29 мм	131	57,2%
	31/33 мм	65	28,4%

Табела 7: Број пацијената са имплантатом и године према величини залиска

Број пацијената са аортним имплантатом и број пацијент-година према величини залиска

Сви пацијенти са имплантираним залиском, N = 184,
Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година

	Број према величини залиска					Укупно
	19 мм	21 мм	23 мм	25 мм	27/29 мм	
Број пацијената са имплантатом	17	35	70	38	24	184
Број пацијент-година	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Број пацијената са митралним имплантатом и број пацијент-година према величини залиска

Сви пацијенти са имплантираним залиском, N = 229,
Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година

	Број према величини залиска			Укупно
	25 мм	27/29 мм	31/33 мм	
Број пацијената са имплантатом	33	131	65	229
Број пацијент-година	60,2	239,1	118,6	417,9

Табела 8: Резултати ефикасности залиска

Резултати ефикасности аортног залиска, функционална класификација према New York Heart Association (NYHA)¹

Сви пацијенти са имплантираним залиском, N = 184,
Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година

NYHA класификација	Преоперативна процена (Nd = 184)		Постоперативне процене					
			1 година (10–14 месеци) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 година (22–26 месеци) (Nf = 66, Nd = 66)		3 година (34–38 месеци) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Неутврђено ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Недостаје ⁵	0	Није доступно	9	Није доступно	0	Није доступно	1	Није доступно

Напомене:

1. Подаци не обухватају резултате двоструких замена залиска.
2. Nf = број праћених пацијената (репродукован из графикана 1); Nd = број пацијената за које су прикупљени NYHA подаци (не укључује оне који недостају).
3. n = број пацијената у свакој категорији.
4. Неутврђено значи да су подаци прикупљени, али класификација није могла да се утврди током прегледа
5. „Недостаје“ се односи на разлику између броја праћених пацијената, Nf, и броја пацијената за које су прикупљени NYHA подаци, Nd.

Резултати ефикасности митралног залиска, функционална класификација према New York Heart Association (NYHA)¹

Сви пацијенти са имплантираним залиском, N = 229,
Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година

NYHA класификација	Преоперативна процена (Nd = 229)		Постоперативне процене					
			1 година (10–14 месеци) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 година (22–26 месеци) (Nf = 74, Nd = 69)		3 година (34–38 месеци) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Неутврђено ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Недостаје ⁵	0	Није доступно	7	Није доступно	5	Није доступно	2	Није доступно

Напомене:

1. Подаци не обухватају резултате двоструких замена залиска.
2. Nf = број праћених пацијената (репродукован из графикана 1); Nd = број пацијената за које су прикупљени NYHA подаци (не укључује оне који недостају).
3. n = број пацијената у свакој категорији.
4. Неутврђено значи да су подаци прикупљени, али класификација није могла да се утврди током прегледа
5. „Недостаје“ се односи на разлику између броја праћених пацијената, Nf, и броја пацијената за које су прикупљени NYHA подаци, Nd.

Табела 9: Резултати у погледу ефикасности, хемодинамички резултати

Резултати у погледу ефикасности, хемодинамички резултати аортног записка¹

Сви пацијенти са имплантираним записком, N = 184,
Кумулативно праћење = 411,8 пацијент-година

Хемодинамички параметар	Резултати према величини записка									
	19 мм		21 мм		23 мм		25 мм		27/29 мм	
Непосредно после операције (< 30 дана), N_i² = 184										
Средњи градијент ³	N _i ⁴ = 20		N _i = 31		N _i = 58		N _i = 33		N _i = 20	
• Средња вредност ± стандардна девијација	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Мин., макс.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
ЕОА ⁵	N _i = 19		N _i = 31		N _i = 57		N _i = 33		N _i = 20	
• Средња вредност ± стандардна девијација	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Мин., макс.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Враћање ⁶	N _i = 22		N _i = 40		N _i = 72		N _i = 38		N _i = 24	
	n ⁷	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
• 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%
• Није доступно	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 година после операције, N_i = 138										
Средњи градијент	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 55		N _i = 24		N _i = 16	
• Средња вредност ± стандардна девијација	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Мин., макс.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
ЕОА	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 54		N _i = 25		N _i = 16	
• Средња вредност ± стандардна девијација	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Мин., макс.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Регургитација	N _i = 16		N _i = 28		N _i = 60		N _i = 30		N _i = 21	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
• 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%
• Није доступно	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 година после операције, N_i = 103 (праћење од укупно 2 г. (66) и 3 г. (37))										
Средњи градијент	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 61		N _i = 30		N _i = 18	
• Средња вредност ± стандардна девијација	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Мин., макс.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
ЕОА	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 60		N _i = 31		N _i = 18	
• Средња вредност ± стандардна девијација	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Мин., макс.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Регургитација	N _i = 20		N _i = 37		N _i = 68		N _i = 36		N _i = 25	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
• 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%
• Није доступно	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Напомене:

- Хемодинамичке процене су проведене помоћу транссторакалне ехокардиографије (ТТЕ) и, у неким случајевима, трансезофагеалне ехокардиографије (ТЕЕ). Подаци обухватају резултате двоструких замена записка.
- N_i = број праћених пацијената (репродукован из графикана 1).
- Средњи градијент представља пад притиска измерен преко записка у ммХг.
- N_i = број пацијената за које су прикупљени хемодинамички подаци.
- ЕОА = ефективна површина ушћа измерена у cm².
- Регургитација представља повратни проток крви кроз записак због нормалног пропуштања и перивалвуларног пропуштања; 0 = ништа, 1+ = благо, 2+ = умерено, 3+ = умерено/јак, 4+ = јако.
- n = број пацијената у свакој категорији.

Резултати у погледу ефикасности, хемодинамички резултати аортног записка¹

Сви пацијенти са имплантираним записком, N = 229,
Кумулативно праћење = 417,9 пацијент-година

Хемодинамички параметар	Резултати према величини записка					
	25 мм		27/29 мм		31/33 мм	
Непосредно после операције (< 30 дана), N_i² = 216						
Средњи градијент ³	N _i = 31		N _i = 117		N _i = 59	
• Средња вредност ± стандардна девијација	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Мин., макс.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
ЕОА ⁵	N _i = 25		N _i = 97		N _i = 53	
• Средња вредност ± стандардна девијација	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Мин., макс.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Враћање ⁶	N _i = 28		N _i = 104		N _i = 56	
	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)
• 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%
• Није доступно	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 година после операције, N_i = 134						
Средњи градијент	N _i = 18		N _i = 79		N _i = 30	
• Средња вредност ± стандардна девијација	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Мин., макс.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
ЕОА	N _i = 15		N _i = 70		N _i = 28	
• Средња вредност ± стандардна девијација	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Мин., макс.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Регургитација	N _i = 15		N _i = 66		N _i = 29	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)
• 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%
• Није доступно	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Табела 10: Преоперативне карактеристике експерименталне и контролне групе за високоризичну AVR групу

Класа/тест	Тест (n=185)	Контрола (n=190)	Л вредност
<i>Патолошки налази за залистак (етиологија)</i>			
Реуматско	3 (2)	3 (2)	0,71
Калцификација	121 (65)	130 (68)	0,61
Конгенитално	69 (37)	72 (38)	0,93
Ендокардитис	8 (4)	5 (3)	0,81
Дегенеративно/миксоматозно	31 (17)	32 (17)	0,89
Протетски залистак - дисфункција	8 (4)	9 (5)	0,79
Лезија залиска			0,24
Стеноза	95 (51)	97 (51)	
Регургитација	46 (25)	34 (18)	
Мешано	39 (21)	54 (28)	
NYHA класификација			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Непознато	16 (9)	14 (7)	
<i>Клинички фактори ризика</i>			
Фибрилација атрија	3 (2)	11 (6)	0,06
Истисна фракција < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Естрогенска терапија	4 (2)	2 (1)	0,66
Пречник левог атрија > 50 мм	15 (8)	22 (12)	0,34
Неуролошки догађаји	6 (3)	9 (5)	0,63
Спонтани			
ехокардиографски контрасти	0(0)	2 (1)	0,46
Вентрикуларна анеуризма	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
<i>Абнормални лабораторијски налази</i>			
AT-III активност	28 (15)	24 (13)	0,58
Активност фактора VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Мутација фактора „V Leiden“	5 (3)	3 (2)	0,71
Активност протеина С	9 (5)	9 (5)	0,88
Протромбинска мутација	4 (2)	3 (2)	0,96
Активност протеина S	3 (2)	3 (2)	0,68
Интибиција P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Тромбоксан у урину	84 (45)	69 (36)	0,09

Подаци представљени као n (%). Инциденција према етиологији болести и поређење експерименталне и контролне групе помоћу „Chi-квадрат“ теста значаја (укључујући Јејтсову (Yates) корекцију континуитета за мале узорке). AVR, замена аортног залиска; NYHA, New York Heart Association; AT-III, антиромбин III. Све p-вредности су испитивања пропорција, осим дистрибуција лезије залиска и NYHA класификације, које су Хи-квадрат тестови дистрибуција.

Табела 11: Линеаризоване стопе касних догађаја нежељених нуспојава након рандомизације за високоризичну AVR групу

Догађај	Контролна (пац-год=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Експериментална (пац-год=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Стопа (%/пац-год)	N	Стопа (%/пац-год)
Јако крварење	34	3,87	12	1,57
Церебрално крварење	4	0,46	1	0,13
Лакше крварење	35	3,98	9	1,17
Укупно крварење	69	7,85	21	2,74
Исхемијски удар	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Неуролошки догађај ТЕ	14	1,59	17	2,22
Периферни ТЕ	1	0,11	4	0,52
Укупни ТЕ	15	1,70	21	2,74
Тромбоза вентила	2	0,23	2	0,26
Јако крварење, ТЕ и тромбоза залиска	51	5,80	35	4,57
Композитни примарни циљ истраживања	86	9,79	44	5,74
Изненадна смрт	3	0,34	3	0,39
Смрт у вези са залиском	3	0,34	2	0,26
Укупни морталитет	16	1,82	12	1,57

ТЕ = тромбоемболија; Композитни примарни циљ = композит укупног крварења, неуролошких ТЕ догађаја, периферних ТЕ догађаја и тромбозе залиска

Табела 12: Анализе неинфериорности

Компликације из категорија	Број догађаја контролна група	Стопа (%/пац-год)	Број догађаја лечена група	Стопа (%/пац-год)	Разлика (лечење-контрола)	95% ЦИ разлике [1]	Индикатор неинфериорности (1,5% МИ) [2]
Укупно пацијент-година	878,6		766,2				
Композитни примарни циљ истраживања	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Неинфериорно
Јако крварење, ТЕ, тромбоза залиска	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Неинфериорно

Композитни примарни циљ = Композит укупног крварења, неуролошких ТЕ догађаја, периферних ТЕ и тромбозе залиска; ТЕ = тромбоемболија; ЦИ = интервал поузданости; МИ = маргина инфериорности [1] ЦИ вредности се израчунавају помоћу Поасонове (Poisson) дистрибуције, теста. [2] Неинфериорност се израчунава под хипотезом „нул“ стопе лечења – контрола $\leq 1,5\%$. У складу са смерницама FDA из марта 2010. године, неинфериорност се закључује ако је горња граница двостраног интервала поузданости мања од 1,5%

Табела 13: Објективна анализа критеријума резултата за лечену групу












Компликације из категорија	Број догађаја	Стопа (%/пац-год)	Једнострана горња граница од 95% ЦИ	ОПЦ стопа према FDA (2* ОПЦ стопа)	П-вредност [1]
Укупно пацијент-година	766,2				
Тромбоемболија	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Тромбоза вентила	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Јако или лакше крварење	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Јако крварење	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

ЦИ = интервал поузданости

[1] ЦИ вредности дистрибуиране су према Поасоновј (Poisson) дистрибуцији која је параметризована логаритамском Поасоновом (Poisson) регресијом код које је неутрализовано време праћења пацијената.

П-вредности представљају тестове на хипотези „нул“ стопе лечења $\geq 2X$ ОПЦ стопе према FDA помоћу 1993 вредности.

Табела 14: Дефиниције

	ОВЛАШЋЕНИ ПРЕДСТАВНИК У ЕВРОПСКОЈ ЗАЈЕДНИЦИ		НЕМОЈТЕ КОРИСТИТИ АКО ЈЕ ПАКОВАЊЕ ОШТЕЋЕНО
	ПРОИЗВОЂАЧ		НИЈЕ ЗА ПОНОВНУ УПОТРЕБУ
	ПОГЛЕДАЈТЕ УПУТСТВО ЗА УПОТРЕБУ		УПОТРЕБИТИ ДО
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	ПОГЛЕДАЈТЕ УПУТСТВО ЗА УПОТРЕБУ		СЕРИЈСКИ БРОЈ
	КАТАЛОШКИ БРОЈ		ДАТУМ ПРОИЗВОДЊЕ
	СТЕРИЛИЗОВАНО ПАРОМ		НЕМОЈТЕ РЕСТЕРИЛИЗИРАТИ
	УСЛОВНО БЕЗБЕДНО СА СНИМАЊЕ МАГНЕТСКОМ РЕЗОНАНЦИЈОМ		

SRDCOVÁ CHLOPŇOVÁ PROTÉZA ON-X®

NÁVOD NA POUŽITIE

Mitrálna srdcová chlopňa On-X® so štandardným našívacím prstencom

Mitrálna srdcová chlopňa On-X® s našívacím prstencom Conform-X®

Aortálna srdcová chlopňa On-X® so štandardným našívacím prstencom a predĺžený držiak

Aortálna srdcová chlopňa On-X® s našívacím prstencom Conform-X® a predĺžený držiak

Aortálna srdcová chlopňa On-X® s anatomickým našívacím prstencom a predĺžený držiak

Aktuálnu revíziu všetkých návodov na použitie On-X LTI možno nájsť na:
<http://www.onxlti.com/ifu>

OBSAH

SRDCOVÁ CHLOPŇOVÁ PROTÉZA ON-X®	579
NÁVOD NA POUŽITIE	581
1. OPIS ZARIADENIA	581
2. INDIKÁCIE NA POUŽITIE	581
3. KONTRAINDIKÁCIE	581
4. VAROVANIA A OCHRANNÉ OPATRENIA	582
4.1 VAROVANIA	582
4.2 OCHRANNÉ OPATRENIA	582
5. MOŽNÉ NEŽIADUCE UDALOSTI	582
6. PRISPÔSOBENIE LIEČBY PRE PACIENTA	582
6.1 ŠPECIÁLNE POPULÁCIE PACIENTOV	582
7. ODPORÚČANIA PACIENTOM	583
8. AKO SA DODÁVA	583
8.1 MODELY A VEĽKOSTI, KTORÉ SÚ K DISPOZÍCII	583
8.2 BALENIE	583
8.3 SKLADOVANIE	584
8.4 PRÍSLUŠENSTVO	584
8.5 ČISTENIE A STERILIZÁCIA PRÍSLUŠENSTVA	585
9. USMERNENIA PRI POUŽITÍ	585
9.1 ŠKOLENIE LEKÁROV	585
9.2 STERILIZÁCIA A OPĀTOVNÁ STERILIZÁCIA.....	585
9.3 POKYNY NA MANIPULÁCIU A PRÍPRAVU	585
9.4 IMPLANTÁCIA POMÔCKY	587
9.5 TECHNIKY ŠITIA.....	588
9.6 HODNOTENIE POHYBU LISTU A ROTÁCIE CHLOPNE.....	588
9.7 ORIENTÁCIA CHLOPNE	589
10. POOPERAČNÉ INFORMÁCIE	589
10.1 KOMPATIBILITA SO ZOBRAZOVANÍM MAGNETICKOU REZONANCIOU (MRI).....	589
10.2 VRÁTENÝ TOVAR.....	590
11. INFORMÁCIE PRE PACIENTOV	590
11.1 REGISTRÁCIA PACIENTA.....	590
11.2 KARTA SO ZÁZNAMOM O PACIENTOVI	590
11.3 INFORMAČNÁ BROŽÚRA PRE PACIENTOV	590
12. ODMIETNUTIE ZÁRUK	590
PRÍLOHA A	591
1. NEŽIADUCE UDALOSTI	591
1.1 POZOROVANÉ NEŽIADUCE UDALOSTI	591
2. KLINICKÉ ŠTÚDIE	591
2.1 SKÚŠANIA PRED UVEDENÍM NA TRH	591
2.2 SKÚŠANIE ZNÍŽENIA CIEĽOVEJ ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY PO UVEDENÍ NA TRH	591

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1: Aortálne a mitrálne profily.....	581
Obrázok 2: Aortálne a mitrálne držiaky chlopni.....	583
Obrázok 3a: Kalibrátor a kalibrátor s replikou.....	584
Obrázok 3b: Kalibrátor	584
Obrázok 5: Rotátor	585
Obrázok 4: Rukoväť nástroja	585
Obrázok 6: Sonda listu chlopne	585
Obrázok 7a. Skrutkovacie vonkajšie viečko	586
Obrázok 8a. Odlupovacie vonkajšie viečko	586
Obrázok 7b. Odstráňte potiahnutím uška... ..	586
Obrázok 8b. Odstráňte potiahnutím uška.....	586
Obrázok 7c. ... alebo prevrátte na sterilné pole	586
Obrázok 8c. ... alebo prevrátte na sterilné pole	586
Obrázok 9. Otvorenie vnútornej nádoby.....	587
Obrázok 10. Zavedenie rukoväte na nástroje	587
Obrázok 11. Kalibrátory s aortálnou replikou overujú aortálnu chlopňu	587
Obrázok 12. Supraanulárne umiestnenie chlopne	588
Obrázok 13. Prierezy našívacích prstencov.....	588
Obrázok 14. Odstráňte držiak chlopne.....	588
Obrázok 15. Vsuňte rotátor chlopne	589
Obrázok 16. Os otáčania mitrálnej chlopne umiestnená anti-anatomicky	589
Obrázok 17. Distribúcie INR	593

ZOZNAM GRAFOV

Graf 1: Doba sledovania pacienta.....	595
---------------------------------------	-----

ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1: Špecifikácie chlopne On-X (milimetre).....	583
Tabuľka 2: Voľby kalibrátora	584
Tabuľka 3: Pomery pozorovania nežiaducich udalostí pri výmene aortálnej chlopne	595
Tabuľka 4: Pomery pozorovania nežiaducich udalostí pri výmene mitrálnej chlopne	596
Tabuľka 5: Demografické údaje pacientov pred operáciou.....	596
Tabuľka 6: Demografické údaje pacientov pri operácii	597
Tabuľka 7: Počet implantátov a rokov podľa veľkosti chlopne	598
Tabuľka 8: Výstupy o účinnosti chlopne.....	598
Tabuľka 9: Výstupy o účinnosti, hemodynamické výsledky	599
Tabuľka 10: Vlastnosti testovej a kontrolnej skupiny pre vysokorizikóvu skupinu AVR pred operáciou.....	600
Tabuľka 11: Frekvencie postrandomizačných linearizovaných neskorých nežiaducich udalostí pre vysokorizikóvu skupinu AVR	600
Tabuľka 12: Analýzy neinferiority	601
Tabuľka 13: Analýzy kritérií objektívnej výkonnosti (Objective Performance Criteria – OPC) pre skupinu liečby.....	601
Tabuľka 14: Definície	602

NÁVOD NA POUŽITIE

UPOZORNENIE: Federálne zákony (USA) obmedzujú predaj tohto zariadenia lekárom alebo na lekárskej predpis.

1. OPIS ZARIADENIA

Srdcová chlopňová protéza On-X® (obrázok 1) je dvojčípa mechanická srdcová chlopňa, ktorú tvorí krúžok chlopne a dva cípy, nazývané aj listy protézy. Prítoková oblasť krúžku je rozšírená, navrhnutá tak, aby redukovala prítokovú turbulenciu a odtokový lem pozostáva z ochranných krytov listov navrhnutých na ich ochranu, pokiaľ sú v uzatvorenej polohe. Listy rotujú okolo výstupkov umiestnených vo vnútornom obvode krúžku ústia. V zatvorenej polohe každý list vytvára vzhľadom na rovinu krúžku nominálny uhol 40°. V otvorenej polohe vytvára rovina každého listu nominálny uhol 90° vzhľadom na rovinu krúžku. Pohybový oblúk listov predstavuje 50° pri pohybe z otvorenej do zatvorenej polohy.

Krúžok tvorí grafitová podložka potiahnutá vrstvou uhlíka On-X® Carbon, čo je čistá nelegovaná forma pyrolytického uhlíka. Listy sú z materiálu On-X® Carbon na grafitovej podložke, pričom materiál je impregnovaný 10 % volfrámom, v hmotnostných percentách, na zaistenie nepriepustnosti pri rádiografii.

Našivací prstenec je vytvorený z polytetrafluoroetylénovej (PTFE) tkaniny namontovanej na krúžok pomocou titánových podporných prstencov a šijacieho materiálu 5-0. Táto forma pripojenia našivacieho prstenca ku krúžku chlopne umožňuje otočenie našivacieho prstenca in situ počas implantácie. Na našivacom prstenci sú orientačné referenčné značky určené na orientáciu chlopne.

Srdcová chlopňová protéza On-X® je k dispozícii v 3 aortálnych a 2 mitrálnej konfiguráciách našivacích prstencov. Všetky aortálne konfigurácie sú k dispozícii vo veľkostiach 19, 21, 23, 25 a 27/29 mm. Štandardný mitrálnej našivací prstenec je k dispozícii vo veľkostiach 23, 25, 27/29 a 31/33, zatiaľ čo mitrálnej našivací prstenec Conform-X® je k dispozícii iba vo veľkosti 25/33.

Aortálne chlopne s veľkosťou 19 mm až 25 mm sú určené pre intraspraanulárne umiestnenie našivacieho prstenca, zatiaľ čo chlopňa s veľkosťou 27/29 mm je určená pre intraanulárne umiestnenie našivacieho prstenca. Mitrálne chlopne všetkých veľkostí sú určené pre supraanulárne umiestnenie našivacieho prstenca.

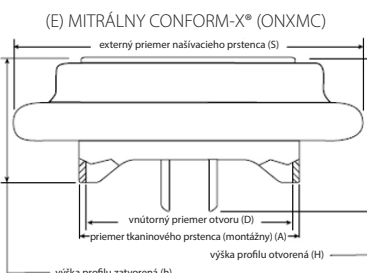
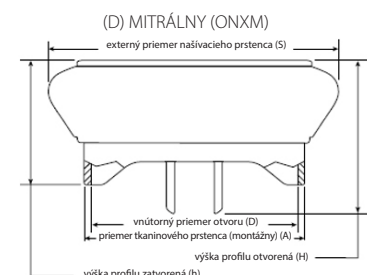
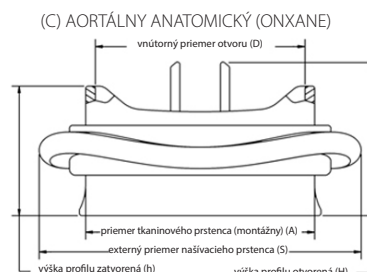
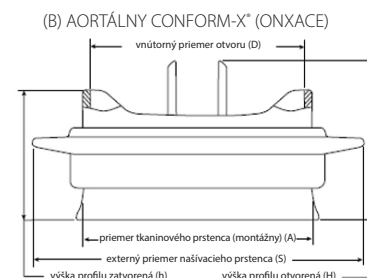
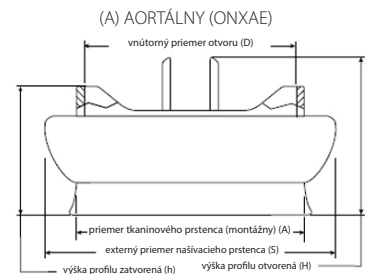
2. INDIKÁCIE NA POUŽITIE

Srdcová chlopňová protéza On-X je určená na nahradenie chorých, poškodených alebo nefunkčných natívnych alebo protetických srdcových chlopní v aortálnej alebo mitrálnej polohe.

3. KONTRAINDIKÁCIE

Srdcová chlopňová protéza On-X je kontraindikovaná u pacientov, ktorí netolerujú antikoagulačnú liečbu.

Obrázok 1: Aortálne a mitrálne profily
(Zodpovedajúce rozmery nájdete v tabuľke 1)



4. VAROVANIA A OCHRANNÉ OPATRENIA

4.1 Varovania

IBA NA JEDNO POUŽITIE.

Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE, ak:

- protéza spadla, je poškodená alebo sa s ňou manipulovalo nesprávnym spôsobom;
- uplynula doba jej expirácie;
- je porušené poistné tesnenie obalu;
- značka sériového čísla nezodpovedá sériovému číslu na štítku nádoby.

NEDOVOLTE, aby protézou prešiel katéter, chirurgický nástroj alebo transvenózný stimulačný zvod, pretože by to mohlo spôsobiť chlopňovú nedostatočnosť, poškodenie listov, oddelenie listu a/alebo zachytenie katétra/nástroja/zvodu.

Srdcovú chlopňovú protézu On-X OPĀTOVNE nesterilizujte.

4.2 Ochranné opatrenia

S protézou manipulujte iba pomocou nástrojov určených na manipuláciu so srdcovou chlopňovou protézou On-X spoločnosti On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Pri výbere veľkosti chlopne sa smú použiť iba kalibrátory srdcovej chlopňovej protézy On-XLTI On-X; použitím iných kalibrátorov by sa mohla vybrať chlopňa nesprávnej veľkosti.

Nedotýkajte sa uhlíkových povrchov chlopne prstami v rukaviciach ani inými kovovými alebo abrazívnymi nástrojmi, pretože by mohli spôsobiť poškodenie povrchu chlopne, ktoré nemusia byť viditeľné voľným okom, ale ktoré by mohli viesť k urýchlenej štrukturálnej dysfunkcii chlopne, uvoľneniu listu alebo by mohli poslúžiť ako ložisko vytvorenia trombu.

Zabráňte poškodeniu protézy pôsobením nadmernej sily na krúžok chlopne alebo na jej listy.

5. MOŽNÉ NEŽIADUCE UDALOSTI

Možnými nežiaducimi udalosťami spojenými s použitím srdcových chlopňových protéz (v abecednom poradí) sú okrem iného:

- angina pectoris
- endokarditída
- hemolytická anémia
- hemolýza
- hemoragia
- infarkt myokardu
- neštrukturálna dysfunkcia protézy
- pannus na protéze
- perivalvulárny únik na protéze
- regurgitácia na protéze
- srdcová arytmia
- štrukturálna dysfunkcia protézy
- tromboembólia
- trombóza protézy
- zachytenie listu protézy (náraz)
- zlyhanie
- zlyhanie srdca

Je možné, že uvedené komplikácie by mohli viesť ku:

- opätovnej operácii
- explantácii
- trvalej invalidite
- smrti

Mechanické srdcové chlopňové protézy produkujú počuteľné zvuky, ktoré sú bežné pri ich fungovaní. U niektorých pacientov môžu byť tieto zvuky nežiaduce.

Vyhľadanie o riziku opätovného použitia

V súlade s požiadavkami európskej smernice 93/42/EHS o zdravotníckych pomôckach, Príloha I, Časť 13.6h, výrobca pomôcky musí poskytnúť informácie o rizikách spojených s opätovným použitím jednorazovej pomôcky. Preto sa uvádza nasledujúce vyhlásenie:

Implantovaná srdcová chlopňová protéza On-X je určená iba na jedno použitie. Pomôcku nepoužívajte opätovne. Okrem rizík uvedených v časti 5, môže opätovné použitie spôsobiť procedurálne komplikácie, vrátane poškodenia pomôcky, ohrozenia biokompatibility pomôcky a kontaminácie pomôcky. Opätovné použitie môže spôsobiť u pacienta infekciu, jeho vážne ochorenie alebo smrť pacienta.

6. PRISPŔOSENIE LIEČBY PRE PACIENTA

Antikoagulačná liečba – Musí sa poskytnúť vhodná antikoagulačná alebo antikoagulačná/antiagregačná liečba. Výber antikoagulačného alebo antikoagulačného/antiagregačného režimu závisí od špecifických potrieb pacienta a klinickej situácie.

Pacientov s chlopňou On-X v aortálnej chlopňovej polohe je potrebné udržiavať na dlhodobej antikoagulačnej liečbe warfarinom, pri ktorej by sa mal dosiahnuť medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio – INR) 2,0 až 3,0 počas prvých 3 mesiacov po operácii výmeny chlopne, potom sa má INR znížiť na 1,5 až 2,0. U pacientov s chlopňou On-X v mitrálnej chlopňovej polohe alebo vo viacerých chlopňových polohách je potrebné po operácii výmeny chlopne sústavne udržiavať INR 2,5 až 3,5. U pacientov s chlopňou On-X v akejkoľvek polohe chlopne sa odporúča aj pridanie denného užívania aspirínu v dávke od 75 do 100 mg, pokiaľ neexistuje kontraindikácia pre užívanie aspirínu.

Štúdie ukazujú, že stabilná kontrola INR poskytuje lepšie klinické výsledky a že pacienti by mali byť pravidelne monitorovaní. Na dosiahnutie stabilnej kontroly INR sa odporúča sa použitie domáceho monitorovania.

6.1 Špeciálne populácie pacientov

Bezpečnosť a účinnosť srdcovej chlopňovej protézy On-X neboli určené pre nasledujúce špeciálne populácie, pretože sa u týchto populácií neskúmali:

- tehotné pacientky;
- dojčiace matky;
- pacienti s chronickými endokarditídami;
- pacienti vyžadujúci pľúcnu alebo trikuspidálnu výmenu.

7. ODPORÚČANIA PACIENTOM

- Všetkým pacientom s chlopňovými protézami, ktorí sa podrobujú stomatologickým zákrokom alebo iným procedúram s možnou bakteriálnou infekciou, sa musí poskytnúť preventívna antibiotická liečba.
- U pacientov sa vyžaduje antikoagulačná alebo antikoagulačná/antiagregačná liečba.
- Pacientov treba vyzvať, aby vyplnili identifikačnú kartu pacienta, ktorá sa dodáva spolu s chlopňou a aby ju vždy nosili so sebou.

8. AKO SA DODÁVA

8.1 Modely a veľkosti, ktoré sú k dispozícii

Srdcová chlopňová protéza On-X je k dispozícii s 3 aortálnymi a 2 mitrálnymi konfiguráciami našívacích prstencov. Všetky aortálne konfigurácie sú k dispozícii vo veľkostiach 19, 21, 23, 25 a 27/29 mm. Štandardný mitrálny našívací prstenec je k dispozícii vo veľkostiach 23, 25, 27/29 a 31/33 mm, zatiaľ čo mitrálny našívací prstenec Conform-X je k dispozícii iba vo veľkosti 25/33.

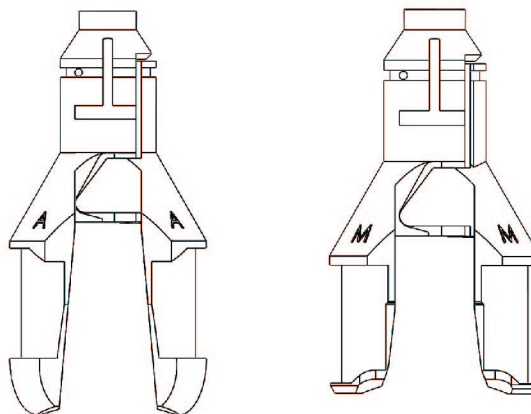
Aortálne chlopne s veľkosťou 19 mm až 25 mm sú určené pre intrasupraanulárne umiestnenie našívacieho prstenca, zatiaľ čo chlopňa s veľkosťou 27/29 mm je určená pre intraanulárne umiestnenie našívacieho prstenca. Mitrálne chlopne všetkých veľkostí sú určené pre supraanulárne umiestnenie našívacieho prstenca.

Rozmerové a modelové špecifikácie pre všetky dostupné veľkosti srdcovej chlopňovej protézy On-X sú zobrazené v tabuľke 1 a na obrázku 1. Symbol SZ mm na obale, na štítkoch nádoby a na registračnej karte implantátu sa vzťahuje na priemer krúžku chlopne v milimetroch.

Obrázok 2: Aortálne a mitrálne držiaky chlopní

Predĺžený aortálny držiak

Mitrálny držiak



8.2 Balenie

Srdcová chlopňová protéza On-X sa dodáva sterilná, namontovaná na držiaku a v plastovej nádobe s dvojitém tesnením. Balenie obsahuje nasledujúce položky:

- Obal
- Karta so záznamom pacienta
- Plastová nádoba s chlopňou
- Registračná karta implantátu
- Plastový držiak chlopne
- Značka sériového čísla chlopne
- Návod na použitie

Nástroje na implantáciu srdcovej chlopňovej protézy On-X sa dodávajú samostatne, **NESTERILNÉ**, a pred použitím sa musia vyčistiť a vysterilizovať ako je uvedené v časti 8.5.

Tabuľka 1: Špecifikácie chlopne On-X (milimetre)

Označenie modelu	Veľkosť/druh	Priemer tkaničového prstenca (montážny) (A)	Vnútorný priemer krúžku (D)	Externý priemer našívacieho prstenca (S)	Výška profilu (zatvorená) (h)	Výška profilu (otvorená) (H)	Vnútorná plocha krúžku (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aortálna	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aortálna	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aortálna	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aortálna	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortálna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aortálna Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aortálna Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aortálna Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aortálna Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aortálna Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aortálna anatomická	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aortálna anatomická	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aortálna anatomická	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aortálna anatomická	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aortálna anatomická	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitrálna	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitrálna	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitrálna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitrálna	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitrálna Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Nie je k dispozícii na všetkých trhoch

** Nie je k dispozícii v USA

Umiestnenie meraných rozmerov nájdete na obrázku 1. Uvedené hodnoty sú nominálne v rámci pásma tolerancie.

8.3 Skladovanie

Doba expirácie sterilizácie srdcovej chlopňovej protézy On-X je uvedená na štítku vonkajšieho obalu. Treba pravidelne vykonávať inventúru zásob, aby sa prednostne použili protézy so skorším dátumom spotreby a aby sa predišlo uplynutiu doby expirácie. Aby sa zaistila ochrana chlopní, až do ich použitia ich treba skladovať v obaloch. Skladovacie prostredie musí byť čisté, chladné a suché.

8.4 Príslušenstvo

Srdcová chlopňová protéza On-X je určená na používanie iba s nástrojmi On-XLTI On-X. Nástroje sa dodávajú samostatne, v súprave, ktorá obsahuje kalibrátory, rotátory, rukoväť na nástroje a sondu listov. Nástroje sa môžu používať opakovane.

UPOZORNENIE: Kalibrátory a rukoväte na nástroje majú kovové časti, ktoré sa dajú ohýbať. Opakované ohýbanie týchto kovových častí môže viesť k únave materiálu a k zlomeniu. Aby sa predišlo zlomeniu nástroja pri použití, pred a po každom ohnutí treba jeho driek skontrolovať, či na jeho povrchu nevidno praskliny. Ak na kovovom povrchu vidno praskliny spôsobené únavou materiálu, kalibrátor a/alebo rukoväť na nástroje treba zlikvidovať a vymeniť za nové. Pri objednávaní náhradných dielov požiadajte o pomoc služby pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI.

UPOZORNENIE: Sondy listov a rotátory sú flexibilné, ale nie sú určené, aby boli ohnuté do permanentne deformovaného stavu.

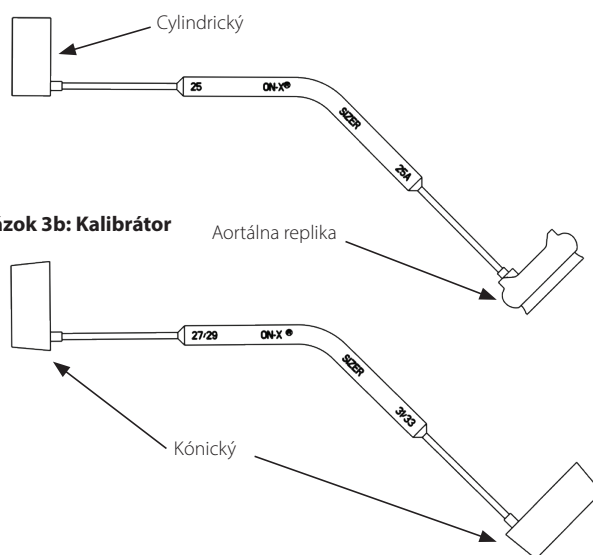
Kalibrátor

Kalibrátor sa používa na určenie veľkosti výsledného priemeru tkaniva prstenca po príprave prstenca na implantáciu. Na každom konci kalibrátora je ohybný driek. Kalibrátory sú cylindrické pre chlopne s veľkosťou 19 mm až 25 mm a kónické pre chlopne s veľkosťami 27/29 mm a 31/33 mm (obrázok 3a a 3b). Aby ste si uľahčili výber kalibrátora, pozrite si tabuľku 2.

Kalibrátory s replikou chlopne

Kalibrátory s aortálnou replikou sú k dispozícii pre všetky veľkosti aortálnych chlopní (obrázok 3a). Modelujú profil štandardnej aortálnej chlopne On-X. Používajú sa po určení veľkosti konfigurácií našívacieho prstenca, a to štandardnej, Conform-X a anatomickej, na zaistenie správneho dosadnutia aortálnej chlopne bez toho, že by vytvorila obštrukciu v koronárnych artériách. Tvar kalibrátorov s replikou aortálnej chlopne veľkosti 19 až 25 je určený na modelovanie intrasupraanulárneho umiestnenia. Tvar kalibrátora s replikou aortálnej chlopne veľkosti 27/29 je určený na modelovanie intraanulárneho umiestnenia.

Obrázok 3a: Kalibrátor a kalibrátor s replikou



Obrázok 3b: Kalibrátor

Tabuľka 2: Volby kalibrátora

Veľkosť	Typ chlopne	Výber kalibrátora		Umiestnenie našívacieho prstenca
		Druh kalibrátora	Použitie kalibrátora s replikou	
19	Aortálna	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
21	Aortálna	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
23	Aortálna	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
25	Aortálna	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
27/29	Aortálna	Kónický	ÁNO	Intraanulárne
19*	Aortálna Conform-X	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
21*	Aortálna Conform-X	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
23*	Aortálna Conform-X	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
25*	Aortálna Conform-X	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
27/29*	Aortálna Conform-X	Kónický	ÁNO	Intraanulárne
19*	Aortálna anatomická	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
21*	Aortálna anatomická	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
23*	Aortálna anatomická	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
25*	Aortálna anatomická	Cylindrický	ÁNO	Intrasupraanulárne
27/29*	Aortálna anatomická	Kónický	ÁNO	Intraanulárne
23*	Mitrálna	Cylindrický	NIE	Supraanulárne
25	Mitrálna	Cylindrický	NIE	Supraanulárne
27/29	Mitrálna	Kónický	NIE	Supraanulárne
31/33	Mitrálna	Kónický	NIE	Supraanulárne
25/33	Mitrálna Conform-X	Cylindrický alebo Kónický	NIE	Supraanulárne

* Nie je k dispozícii na všetkých trhoch

Rukoväť na nástroje

Rukoväť na nástroje (obrázok 4) uľahčuje držanie chlopne alebo rotátora počas chirurgického zákroku. Rukoväť na nástroje tvorí miesto uchopenia, ohybný driek a špička.

Rotátor

Rotátor chlopne (obrázok 5) sa používa na zmenu orientácie chlopne in situ a môže sa použiť na overenie pohyblivosti listu chlopne. Rotátor tvorí plastová hlava s centrálne umiestnenou sondou listu a pripevnená rukoväť.

Rotátor sa môže použiť s pripevnenou rukoväťou na nástroje alebo bez nej. Pri pripájaní rotátora k rukoväti na nástroje vsuňte špičku rukoväte na nástroje priamo do otvoru na konci rukoväte rotátora. Rotátor zapadne na miesto pôsobením miernej sily.

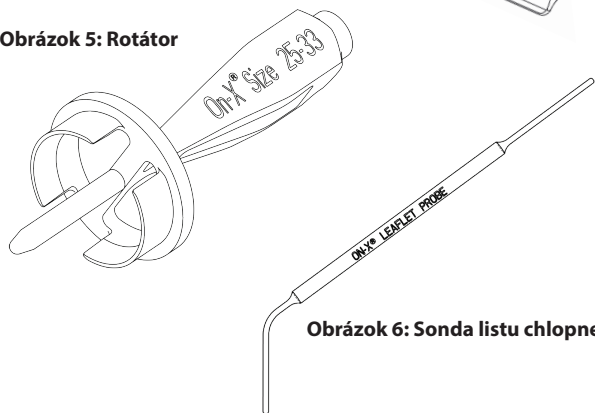
Sonda listu chlopne

Sonda listu chlopne (obrázok 6) je ohybná tyč s kuželovitými koncami. Sonda listov sa dá použiť na overenie voľného otvárania a zatvárania listov ich opatrným posunutím.



Obrázok 4: Rukoväť nástroja

Obrázok 5: Rotátor



Obrázok 6: Sonda listu chlopne

8.5 Čistenie a sterilizácia príslušenstva

Nástroje na implantáciu srdcovej chlopňovej protézy On-X sa dodávajú samostatne, NESTERILNÉ, a pred použitím sa musia vyčistiť a vysterilizovať. Musia sa použiť štandardné nemocničné postupy na čistenie chirurgických nástrojov. Poznámka: kovové nástroje sú vyrobené z titánu. Plastové nástroje sú vyrobené z polyfenylsulfónu. Materiály, z ktorých sú vyrobené nástroje, odolávajú pare pri bežnej sterilizácii aj pri bleskovej sterilizácii v pare.

VAROVANIE: Tieto nástroje sa NEDODÁVAJÚ sterilné. Pred každým použitím ich musíte správne vyčistiť a vysterilizovať.

VAROVANIE: NESTERILIZUJTE nástroje žiadnou inou metódou okrem sterilizácie v pare. Pri sterilizácii inými metódami by sa mohli pomôcky poškodiť.

VAROVANIE: Po použití a pred čistením musíte rotátor vybrať z rukoväte. Pri vybratí rotátora z rukoväte na nástroje musíte vyvinúť väčšiu silu ako pri jeho montáži.

9. USMERNENIA PRI POUŽITÍ

VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE, ak:

- **protéza spadla, je poškodená alebo sa s ňou manipulovalo nesprávnym spôsobom;**
- **uplynula doba jej expirácie;**
- **je porušené poistné tesnenie obalu;**
- **značka sériového čísla nezodpovedá sériovému číslu na štítku nádoby.**

9.1 Školenie lekárov

Pri implantácii srdcovej chlopňovej protézy On-X sa nevyžaduje žiadne špeciálne školenie. Techniky pri implantácii tejto protézy sa podobajú technikám používaným pri akejkoľvek inej mechanickej srdcovej chlopňovej protéze.

9.2 Sterilizácia a opätovná sterilizácia

Srdcová chlopňová protéza On-X sa dodáva sterilná. Chlopňu nepoužívajte, ak uplynula expiračná doba jej sterilizácie, ak bola vybratá z vonkajšieho obalu, ak je poškodená nádoba s chlopňou, alebo ak sa poškodila sterilná bariéra. Zavolajte služby pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI a zorganizujte vrátenie chlopne a doručenie náhradnej.

VAROVANIE: Ak sa počas chirurgického zákroku chlopňa vyberie z nádoby, ale nepoužije sa, nesmie sa opäť zabaliť ani opäť sterilizovať. V takej situácii musíte chlopňu vrátiť do spoločnosti On-XLTI. Pred vrátením zavolajte služby pre zákazníkov a vyžiadajte si príslušné informácie.

VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X opätovne nesterilizujte.

9.3 Pokyny na manipuláciu a prípravu

UPOZORNENIE: S protézou manipulujte iba pomocou nástrojov určených na manipuláciu so srdcovou chlopňovou protézou On-XLTI On-X. Pri výbere veľkosti chlopne sa smú použiť iba kalibrátory srdcovej chlopňovej protézy On-XLTI On-X; použitím iných kalibrátorov by sa mohla vybrať chlopňa nesprávnej veľkosti.

UPOZORNENIE: Nedotýkajte sa uhlíkových povrchov chlopne prstami v rukaviciach ani inými kovovými alebo abrazívnymi nástrojmi, pretože by mohli spôsobiť poškodenie povrchu chlopne, ktoré nemusia byť viditeľné voľným okom, ale ktoré by mohli viesť k urýchlenej štruktúrálnej dysfunkcii chlopne, uvoľneniu listu alebo by mohli poslúžiť ako ložisko vytvorenia trombu.

UPOZORNENIE: Zabráňte poškodeniu protézy pôsobením nadmernej sily na krúžok chlopne alebo na jej listy.

Pomocná sestra

1. Skontrolujte expiračnú dobu na vonkajšej škatuli.

VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE po uplynutí jej expiračnej doby. Ak chlopňa nebola použitá, jej plastová nádoba je neporušená a uplynula jej expiračná doba, mali by ste chlopňu vrátiť do spoločnosti On-XLTI.

2. Vyberte nádobu s chlopňou a príbalové letáky z obalu. Skontrolujte, či nádoba nie je poškodená.

VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE, ak spadla, ak je poškodená alebo ak sa s ňou manipulovalo nejakým nesprávnym spôsobom. Ak zistíte nejaké poškodenie, použite inú chlopňu a zorganizujte vrátenie chlopne prostredníctvom služby pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI.

3. Do registračnej karty uvedte čo najviac údajov, v súlade s vnútroštátnymi predpismi, a kartu čo najskôr vráťte spoločnosti On-XLTI. Umožní sa tým zadanie pacienta do databázy sledovania, čo môže mať veľký význam pre ďalšie oznámenia spojené s chlopňou. Kartu so záznamom o pacientovi dajte pacientovi, alebo ju vložte do karty so záznamami o pacientovi.

4. Otvorte vonkajší obal

Balenie so skrutkovacím vonkajším viečkom: Otočte viečko proti smeru otáčania hodinových ručičiek až na doraz a viečko z nádoby odstráňte (obrázok 7a).

Balenie s odlupovacím viečkom Tyvek®: Chyťte roh viečka s odlupovacím uškom a odťahujte smerom k stredu nádoby (obrázok 8a). Pokračujte v odlupovaní, kým viečko neodstránite úplne.

5. Inštrumentárka môže vybrať sterilnú vnútornú nádobu z vonkajšej nádoby opatrným nadvihnutím odlupovacieho uška pripevneného k vrchu vnútornej nádoby (obrázok 7b alebo obrázok 8b). Vnútorná nádoba sa potom uloží na podnos s nástrojmi. Ako druhú možnosť možno vnútornú nádobu položiť do sterilného poľa opatrným prevrátením vonkajšej nádoby mierne nad sterilným poľom (obrázok 7c alebo obrázok 8c) tak, aby vnútorná nádoba vyklzla do sterilného poľa.

Inštrumentárka/Chirurg:

1. Skontrolujte neporušenosť tesnenia vnútornej nádoby.

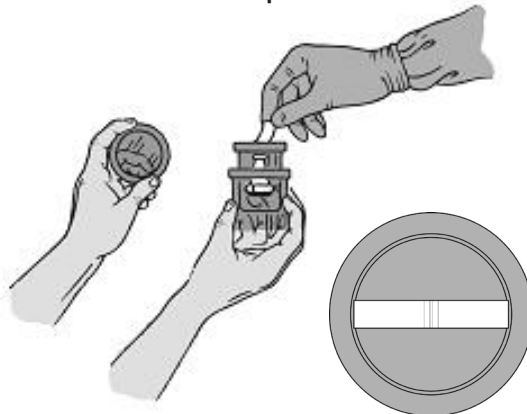
VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE, ak je porušené pečiatice tesnenie nádoby. Ak je porušené pečiatice tesnenie nádoby, použite inú chlopňu a zorganizujte vrátenie chlopne prostredníctvom služby pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI.

Dizajn so skrutkovacím viečkom

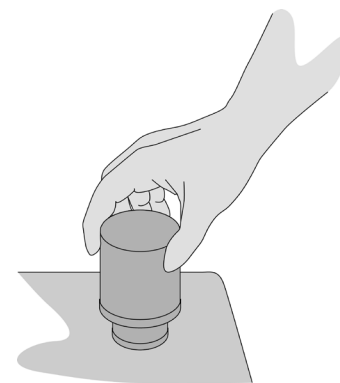
Obrázok 7a. Skrutkovacie vonkajšie viečko



Obrázok 7b. Odstráňte potiahnutím uška...



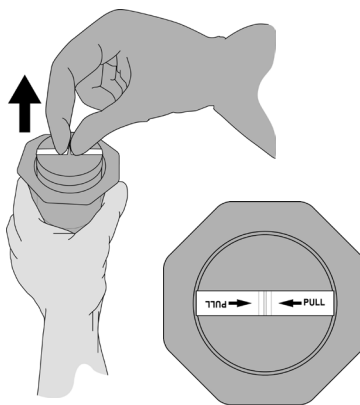
Obrázok 7c. ... alebo prevráťte na sterilné pole

**Dizajn s odlupovacím viečkom**

Obrázok 8a. Odlupovacie vonkajšie viečko



Obrázok 8b. Odstráňte potiahnutím uška...



Obrázok 8c. ... alebo prevráťte na sterilné pole



2. Vnútornú nádobu otvorte tak, že mierne pootočíte viečko, aby sa uvoľnilo pečiatkace tesnenie (obrázok 9) a potom viečko nadvihnite.
3. Zatlačte špičku rukoväte nástroja do otvoru na držiaku chlopne, kým nezapadne pevne na svoje miesto (obrázok 10). Chlopňu opatrne vyberte z nádoby a vysuňte platničku držiaka z držiaka.

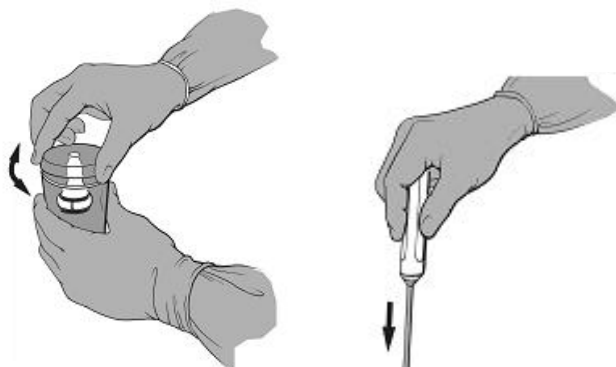
Opatrne uchopte našivací prstenec rukou v rukavici, nestláčajte príliš, a jemne otočte rukoväť nástroja v oboch smeroch. Chlopňa by sa mala ľahko otáčať v našivacom prstenci. Skúšobné otáčanie zastavte, keď sa orientačná značka zarovná s osou otáčania.

VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE, pokiaľ sa ľahko neotáča. Použite inú chlopňu a zorganizujte vrátenie chlopne prostredníctvom služby pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI.

4. Skontrolujte zhodnosť značky sériového čísla a čísla štítku na vonkajšej nádobe.

VAROVANIE: Srdcovú chlopňovú protézu On-X NEPOUŽÍVAJTE, pokiaľ sa značka sériového čísla nezhoduje s číslom na štítku nádoby. Použite inú chlopňu a zorganizujte vrátenie chlopne prostredníctvom služby pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI.

Obrázok 9. Otvorenie vnútornej nádoby



Obrázok 10. Zavedenie rukoväte na nástroje

5. Odstráňte značku sériového čísla odrezaním stehu, ktorý ju pridržia na chlopni. Podľa želania môžete značku ihneď po vybratí použiť na kontrolu sterility štandardným spôsobom.
6. Chlopňa je teraz pripravená na implantáciu. Aby ste si uľahčili umiestnenie chlopne pri implantácii, driek rukoväte na nástroje sa dá ohnúť uchopením koncov rukoväte a drieku a ich ohnutím. Zabráňte uchopeniu chlopne.

VAROVANIE: NEPOUŽÍVAJTE chlopňu ako páku pri ohýbaní rukoväte na nástroje. Chlopňa by sa tým mohla poškodiť a mohlo by to viesť k mechanickému zlyhaniu.

9.4 Implantácia pomôcky

VAROVANIE: Všetky pomocné nástroje sa pred použitím musia vyčistiť a vysterilizovať podľa návodov na použitie príslušných nástrojov.

Určovanie veľkosti

Pri určovaní veľkosti prstenca používajte iba kalibrátory pre srdcové chlopňové protézy On-X. Kalibrátory majú cylindrické, kónické konce a ukončenie s replikou aortálnej chlopne. Výber kalibrátora vám uľahčia údaje v tabuľke 2.

Cylindrické kalibrátory zodpovedajú veľkostiam chlopne 19 mm až 25 mm. Kónické kalibrátory zodpovedajú chlopniam veľkosti 27/29 mm a 31/33 mm. Tieto druhy kalibrátorov sa môžu použiť pri aortálnych aj mitrálnych chlopniach.

Správna veľkosť chlopne je určená dosiahnutím pohodlného, nie tesného, vsunutia kalibrátora do prstenca. Po nájdení pohodlného osadenia zistíte veľkosť chlopne podľa identifikácie kalibrátora. Srdcové chlopňové mitrálne protézy On-X Conform-X sa môžu použiť, keď sa bez problémov zhodujú s veľkosťou 25 a 33, alebo veľkosti medzi nimi.

Kalibrátory s aortálnou replikou sú k dispozícii pre všetky veľkosti aortálnych chlopni. Pri aortálnych chlopniach s veľkosťami 19 mm až 25 mm sa kalibrátory s aortálnou replikou používajú na overenie, či aortálna chlopňa správne dosadne do prstenca a či nespôsobí obštrukcie v koronárnych artériách. Aortálne chlopne s veľkosťami 19 mm až 25 mm so štandardnou konfiguráciou našivacieho prstenca, s konfiguráciou Conform-X alebo s anatomickou konfiguráciou, sú navrhnuté tak, aby dosadli do prstenca tak, že uhlíkové rozšírenie sa bude opierať o prstenec a našivací prstenec bude v intrasupraanulárnom umiestnení (obrázok 11).

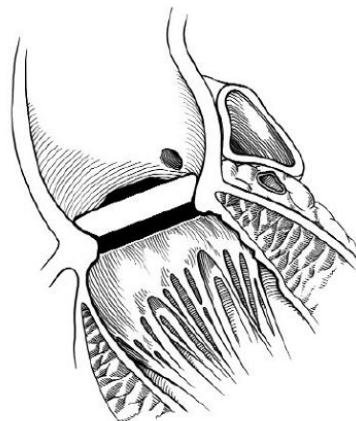
VAROVANIE: NEUPRAVUJTE našivací prstenec aortálnej chlopne s veľkosťami 19 mm až 25 mm, aby sa dala vložiť do prstenca.

Aortálne chlopne veľkosti 27/29 mm so štandardnou konfiguráciou našivacieho prstenca, s konfiguráciou Conform-X aj s anatomickou konfiguráciou, sú určené na intraanulárne umiestnenie a na napodobenie takéhoto umiestnenia slúži kalibrátor s replikou chlopne.

Všetky mitrálne chlopne, vrátane srdcovej chlopňovej mitrálnej protézy On-X Conform-X sú určené na umiestnenie v supraanulárnej polohe (obrázok 12).

UPOZORNENIE: Vyhnite sa predimenzovaniu chlopne, pretože by to mohlo viesť k zásahu do funkcie chlopne.

Obrázok 11. Kalibrátory s aortálnou replikou overujú aortálnu chlopňu



9.5 Techniky šitia

Techniky šitia sa môžu líšiť v závislosti od preferencií chirurga vykonávajúceho implantáciu a od stavu pacienta. Aortálna chlopňa je navrhnutá tak, aby mala prstenec tkaniva okolo rozšírenia krúžku. Chirurgia sa všeobecne zhodujú na tom, že technika jednotlivých matracových stehov bez vychyľovania, s podložkami alebo bez nich, poskytuje najlepšie prispôbenie prstenca chlopne vonkajšiemu povrchu rozšírenia.

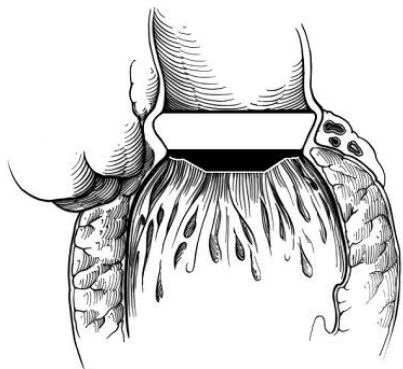
Mitrálne chlopne sa všeobecne implantujú použitím vychyľovacej techniky matracových stehov s podložkami alebo bez nich, aj keď sa úspešne používa aj technika pokračovacieho šitia bez vychyľovania.

UPOZORNENIE: Pri osadení chlopne sa uistite, že šijací materiál ani žiadna anatomická štruktúra neovplyvní pohyb listov. Schopnosť rotácie chlopne môže byť užitočná pri predchádzaní abnormálnej zvyškovej patológie, ktorá by mohla ovplyvniť pohyb listu.

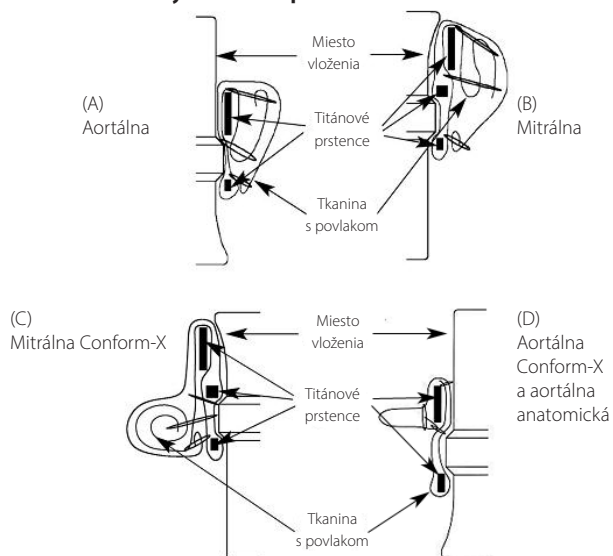
Stehy by mali prechádzať stredom našívacieho prstenca. Zaisť sa tým, že našívací prstenec ostane flexibilný a zhodný s prstencom. Okrem toho to zabráni kontaktu šijacej ihly s titánovými krúžkami, ktoré sú vnútri našívacieho prstenca (obrázok 13). Orientačné značky na našívacom prstenci sa môžu použiť ako pomôcka pri umiestnení stehov.

UPOZORNENIE: Pri anatomických našívacích prstencoch musia stehy na troch spojoch chlopne zodpovedať trom orientačným značkám na našívacom prstenci.

Obrázok 12. Supraanulárne umiestnenie chlopne



Obrázok 13. Prierezy našívacích prstencov

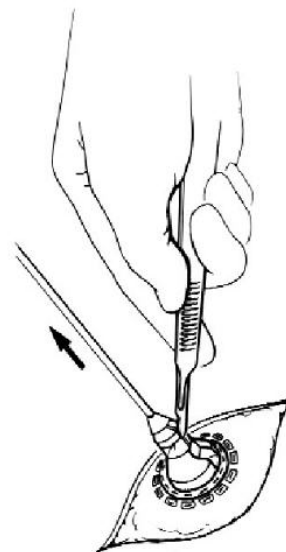


Po umiestnení všetkých stehov sa chlopňa posunie do prstenca a zaviažu sa stehy. Pri aortálnych chlopniach sa odporúča uviazať prvé 3 uzličky v rovnakej vzdialenosti od seba a potom v strede medzi nimi, aby sa chlopňa stabilizovala v prstenci. Držiak sa vyberie z chlopne opatrným odrezaním úchytného stehu, ako vidno na obrázku 14, a jemným odpojením držiaka chlopne aj s rukoväťou od chlopne.

VAROVANIE: Po odpojení držiaka sa ho NEPOKÚŠAJTE opäť vložiť do chlopne. Aortálne a mitrálne chlopne používajú jednosmerné držiaky chlopne špecifické pre daný typ chlopne. (Obrázok 2.)

UPOZORNENIE: Nite stehov treba skrátiť, aby sa predišlo možnému rušeniu pohybu listov.

Obrázok 14. Odstráňte držiak chlopne



9.6 Hodnotenie pohybu listu a rotácie chlopne

Skúšanie pohybu listu

Po umiestnení chlopne sa musí vyskúšať voľný pohyb listov. Na vyskúšanie pohyblivosti listov použite sondu rotátora alebo sondu listu, a to opatrným pôsobením na listy, aby ste si overili, či sa voľne otvárajú a zatvárajú.

VAROVANIE: Pohyblivosť listu skúšajte iba pomocou sondy listu On-XLT1 On-X alebo sondou listu na konci rotátora.

Rotácia

Ak sa listy nepohybujú voľne, opatrne otočte chlopňu v jednom smere, kým sa nedosiahne poloha, kedy sa už nezaznamená rušenie pohybu listu.

UPOZORNENIE: Nepokúšajte sa chlopňu otáčať, pokiaľ pri jej otáčaní pocítite značný odpor. Krútiaci moment potrebný na otáčanie chlopne in situ by mal byť približne rovnaký ako moment potrebný pri skúšobnom otáčaní pred implantáciou. Ak je na otáčanie potrebný značne vyšší krútiaci moment, pokus o otáčanie prerušte. Ak je otočenie nevyhnutné, ale nedá sa vykonať, chlopňu vyberte.

Rotátor sa môže použiť s pripevnenou rukoväťou na nástroje alebo bez nej. Podľa potreby pripevnite rukoväť na nástroje k rotátoru vsunutím špičky rukoväte na nástroje do otvoru na konci rukoväte rotátora, kým nezapadne pevne na svoje miesto.

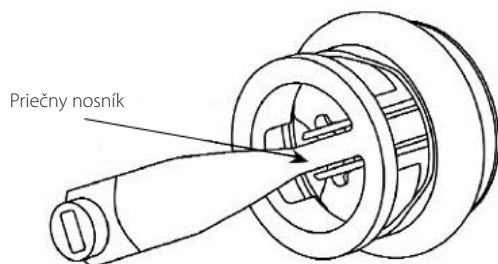
VAROVANIE: Používajte iba rotátor On-XLT1 On-X na otočenie chlopne in situ. Použite iba rotátor vhodnej veľkosti. Použitím rotátora s nesprávnou veľkosťou by ste mohli poškodiť chlopňu.

So sondou listov rotátora medzi listami a priečnym nosníkom zarovnaným s osou otáčania chlopne opatrne vsuňte rotátor chlopne do chlopne, kým nezapadne na svoje miesto (obrázok 15).

UPOZORNENIE: Pri vsúvaní rotátora nesmiete pocítiť žiadny odpor. Ak pocítite odpor, rotátor zastavte, vyberte a opäť zarovnajete, až potom sa pokúste o opätovné vsunutie rotátora.

Po rotácii opäť vyskúšajte pohyb listu. Ak sa nedosiahne voľný pohyb listu, chlopňu vyberte.

Obrázok 15. Vsuňte rotátor chlopne



9.7 Orientácia chlopne

Aortálna:

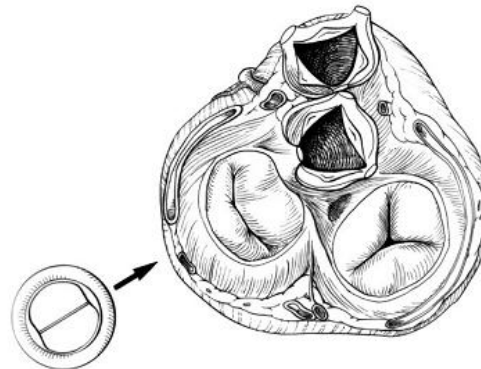
Na základe klinických štúdií neexistuje žiadna preferovaná orientácia srdcových chlopňových aortálnych protéz On-X so štandardnými konfiguráciami našívacích prstencov alebo s našívacími prstencami s konfiguráciou Conform-X alebo s anatomicou konfiguráciou.

UPOZORNENIE: Po implantácii chlopne vizuálne skontrolujte, či na koronárnom ústí nedochádza k žiadnemu rušeniu.

Mitrálna:

V literatúre sa odporúča, aby bola os otáčania mitrálnej chlopne umiestnená anti-anatomicky. Pozrite si obrázok 16.

Obrázok 16. Os otáčania mitrálnej chlopne umiestnená anti-anatomicky



Mitrálna štandardná a Conform-X

10. POOPERAČNÉ INFORMÁCIE

10.1 Kompatibilita so zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI)

*Poznámka: Nasledujúce zistenia o MRI sa vzťahujú na všetky veľkosti srdcových chlopňových protéz On-X a konfigurácie šijacích manžiet.

Podmienečne vhodné pre MR:



Srdcová chlopňová protéza On-X, srdcová chlopňová mitrálna protéza Conform-X, s veľkosťou 25-33*, bola určená ako podmienečne vhodná pre MR, a to v súlade s terminológiou, ktorú určila Medzinárodná americká spoločnosť pre skúšanie a materiály (American Society for Testing and Materials International – ASTM International), označenie: F2503-08. Štandardné postupy pri označovaní zdravotníckych pomôcok a iných položiek vzhľadom na bezpečnosť v prostredí s magnetickou rezonanciou. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Neklinické skúšanie potvrdilo, že srdcová mitrálna chlopňová protéza On-X Conform-X s veľkosťou 25-33 je podmienečne vhodná pre MR. Pacient s touto pomôckou sa môže podrobiť snímaniu bezpečným spôsobom okamžite po umiestnení pri nasledujúcich podmienkach:

Statické magnetické pole:

- Statické magnetické pole s intenzitou 3 Tesla alebo menej
- Maximálny priestorový gradient magnetického poľa 720-Gauss/cm alebo menej

Ohrev v súvislosti s MRI:

Pri neklinickom skúšaní srdcová chlopňová protéza On-X, srdcová chlopňová mitrálna protéza Conform-X, s veľkosťou 25-33, spôsobila nasledujúce zvýšenie teploty počas 15 minútového snímania (teda pri pulznej sekvencii) pomocou systému MR s intenzitou 3 Tesla (3 Tesla/128-MHz, Vzбудený, HDx, Softvér 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Najvyššia zmena teploty +1,6 °C

Preto experimenty týkajúce sa ohrevu v súvislosti s MRI pre srdcovú chlopňovú mitrálnu protézu On-X Conform-X s veľkosťou 25-33, pri 3-Tesla, použitím vysielačej/prijímačej telovej cievky RF na uvedenom systéme MR s hláseným priemerným SAR pre celé telo s hodnotou 2,9-W/kg (čo znamená v spojení s kalorimetricky meranou priemernou hodnotou pre celé telo 2,7-W/kg), indikovali, že najväčší ohrev zistený pri týchto špecifických podmienkach bol rovný alebo menší ako +1,6 °C.

Informácia o artefaktoch:

Kvalita snímky MR môže byť zhoršená, ak sa oblasť záujmu presne zhoduje alebo je relatívne blízko k polohe srdcovej chlopňovej mitrálny protézy On-X Conform-X s veľkosťou 25-33. Preto môže byť v prítomnosti tejto pomôcky nevyhnutná optimalizácia parametrov zobrazovania MR.

Pulzná sekvencia	Veľkosť prázdneho signálu (mm ²)	Rovinná orientácia
T1-SE	1 090	Paralelná
T1-SE	686	Kolmá
GRE	1 478	Paralelná
GRE	1 014	Kolmá

10.2 Vrátený tovar

Pred vrátením akéhokoľvek produktu musíte získať autorizáciu od služieb pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI. Ak máte akékoľvek otázky spojené s chlopňami alebo autorizáciou na vrátenie tovaru, kontaktujte služby pre zákazníkov.

Licencia udelená v rámci patentu USA č. 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; Sériové č. 09/010,449 povolené; Sériové č. 09/224,816 povolené; a iné povolenia a patenty v stave schvaľovania.

11. INFORMÁCIE PRE PACIENTOV**11.1 Registrácia pacienta**

V každom balení chlopne je Karta so záznamom o pacientovi a Registračná karta implantátu. Spoločnosť On-XLTI vyžaduje, aby bola Registračná karta implantátu vyplnená okamžite a jej kópia odoslaná poštou na adresu služieb pre zákazníkov spoločnosti On-XLTI. Pri implantácii viacerých chlopní vyplňte kartu pre každú chlopňu. Spoločnosť On-XLTI tieto údaje použije s cieľom oznámení a na pomoc pri dopĺňaní zásob v nemocnici. Všetky informácie o pacientovi ostanú prísne dôverné a pokiaľ to zákony dovoľia, zverejnenie identifikačných údajov pacienta bude odmietnuté.

11.2 Karta so záznamom o pacientovi

Karta so záznamom o pacientovi sa dodáva spolu s protézou. Pacientov treba vyzvať, aby vyplnili kartu a aby ju vždy nosili so sebou.

11.3 Informačná brožúra pre pacientov

Spoločnosť On-XLTI má k dispozícii informačné brožúry pre pacientov, ktoré môže lekár poskytnúť pacientovi pred jeho prepustením z nemocnice. Výtlačky týchto brožúr si môžete vyžiadať od svojich predajných zástupcov spoločnosti On-XLTI.

12. ODMIETNUTIE ZÁRUK

Vzhľadom na skutočnosť, že k vyššie uvedeným komplikáciám môže dôjsť pri použití akejkoľvek srdcovej chlopňovej protézy a vyššie uvedené možnosti poškodenia sa môžu vyskytnúť pred, počas alebo aj po implantácii, spoločnosť On-XLTI ručí iba za to, že produkt spĺňa požiadavky noriem spoločnosti On-XLTI. Spoločnosť On-XLTI neposkytuje žiadnu inú záruku na fungovanie používaného produktu a spoločnosť On-XLTI nepreberá žiadne riziká spojené s výsledkami použitia tohto produktu. Všetky riziká spojené s použitím produktu znáša zákazník. Spoločnosť On-XLTI odmieta akékoľvek ďalšie záruky spojené s produktom, a to vyslovené alebo implicitné, vrátane napríklad záruk spojených s možnosťou predaja produktu alebo jeho vhodnosti na nejaký špeciálny účel. Spoločnosť On-XLTI nepreberá žiadnu zodpovednosť za žiadne priame, špeciálne, následné alebo náhodné straty, škody alebo výdavky spojené s použitím produktu. Žiadna osoba nie je oprávnená meniť tieto podmienky alebo zaväzovať spoločnosť On-XLTI k akejkoľvek ďalšej zodpovednosti alebo záruke v spojení s používaním produktu.

PRÍLOHA A

Klinické informácie podľa požiadaviek FDA (USA)

1. NEŽIADUCE UDALOSTI

V európskej štúdii pred uvedením na trh bolo implantovaných celkovo 184 aortálnych srdcových chlopňových protéz On-X u 184 pacientov v 11 centrách. Priemerná doba sledovania bola 2,2 roka (rozsah 0 až 4,0 roky), celkovo 411,8 patientskych rokov. V mitrálnej polohe bolo implantovaných 229 chlopní u 229 pacientov v 16 centrách. Priemerná doba sledovania u mitrálnych pacientov bola 1,8 roka (rozsah 0 až 4,5 roky), celkovo 417,9 patientskych rokov.

Pri aortálnych pacientoch sa počas štúdie vyskytlo 7 úmrtí a 2 úmrtia boli charakterizované ako súvisiace s chlopňou. Príčinami úmrtí súvisiacich s chlopňou boli včasná tromboembólia (1 pacient) a náhla, nevysvetliteľná smrť (1 pacient). Pri mitrálnych pacientoch sa počas štúdie vyskytlo 18 úmrtí a 3 úmrtia boli charakterizované ako súvisiace s chlopňou. Príčinami úmrtí súvisiacich s chlopňou boli včasné, nekontrolované krvácanie (1 pacient) a náhla, nevysvetliteľná smrť (2 pacienti).

1.1 Pozorované nežiaduce udalosti

V klinickej štúdii boli hlásené nežiaduce udalosti, ktoré sú uvedené v tabuľkách 3 a 4

2. KLINICKÉ ŠTÚDIE

2.1 Skúšania pred uvedením na trh

Klinické skúšania srdcovej chlopňovej protézy On-X pred uvedením na trh boli navrhnuté s cieľom štúdia bezpečnosti a účinnosti chlopne pri výmene aortálnej a mitrálnej chlopne. Pacienti, u ktorých bola potrebná izolovaná výmena aortálnej srdcovej chlopne, boli v rokoch 1996 až 2000 zaradení v rámci 11 centier do medzinárodnej, multicentrálnej, prospektívnej nerandomizovanej štúdie s následnými spätnými kontrolami. Pacienti, u ktorých bola potrebná izolovaná výmena mitrálnej srdcovej chlopne, boli v rokoch 1996 až 2001 zaradení v rámci 16 centier do medzinárodnej, multicentrálnej, prospektívnej nerandomizovanej štúdie s následnými spätnými kontrolami.

Aortálny súbor zahŕňal 184 pacientov (121 mužov, 63 žien) vo veku 20 až 80 rokov (s vekovým priemerom 60,2 roka). Kumulatívne sledovanie predstavovalo 411,8 patientskych rokov s priemernou dobou sledovania 2,2 roka (SD = 0,8 roka, rozsah = 0 až 4,0 roky). Mitrálny súbor zahŕňal 229 pacientov (86 mužov, 143 žien) vo veku 21 až 78 rokov (s vekovým priemerom 59,2 roka). Kumulatívne sledovanie predstavovalo 417,9 patientskych rokov s priemernou dobou sledovania 1,8 roka (SD = 1,3 roka, rozsah = 0 až 4,5 roky). Tabuľky 5 a 6 predstavujú demografické údaje pacientov pred operáciou a po nej. Graf 1 zobrazuje počet pacientov s implantátmi oproti dobe sledovania. Tabuľka 7 uvádza informácie o implantáte podľa veľkosti chlopne, vrátane počtu pacientov s implantátmi a počtu patientskych rokov.

Ukazovatele spojené s bezpečnosťou v štúdiách predstavovali komplikácie; na potvrdenie absencie alebo prítomnosti určitých komplikácií sa použili analýzy krvi. Bezpečnostné výsledky sú uvedené v tabuľkách 3 a 4. Ukazovatele účinnosti predstavovali klasifikácie asociácie New York Heart Association (NYHA) a echokardiografické hodnotenie. Údaje NYHA a údaje o krvi boli získané pred operáciou, počas operácie a po operácii, a to po 3 až 6 mesiacoch, po jednom roku a následne raz ročne. Hemodynamické údaje boli získané pri prepúšťaní a po jednom roku. Tabuľky 8 a 9 predstavujú výsledky účinnosti.

2.2 Skúšanie zníženia cieľovej antikoagulačnej liečby po uvedení na trh

Prospektívne randomizované klinické skúšanie antikoagulačnej liečby pre On-X (PROACT) bolo navrhnuté na vyhodnotenie, či je bezpečné a účinné liečiť pacientov s implantovanými srdcovými chlopňovými protézami On-X pomocou menej agresívnej antikoagulačnej terapie, než je v súčasnosti odporúčaná v usmerneniach Americkej kardiologickej spoločnosti/Amerického kardiologického združenia (American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA) alebo Americkej spoločnosti hrudných lekárov (American College of Chest Physicians – ACCP) pre pacientov, ktorí dostávajú dvojčipú mechanickú chlopňovú protézu. Prvý súbor, ktorý dokončil zaradenie a analýzu, bol použitý na porovnanie štandardnej antikoagulačnej terapie oproti cieľovému medzinárodnému normalizovanému pomeru (INR) 1,5 až 2,0 u vysoko rizikových pacientov, ktorí vyžadujú výmenu aortálnej chlopne (aortic valve replacement – AVR).

Návrh štúdie a výber pacientov

Vetvou štúdie PROACT pre vysokorizikovú AVR bolo prospektívne, randomizované, nezaslepené, kontrolované skúšanie porovnávajúce výsledky po AVR s chlopňou On-X. Bolo to multicentrálne skúšanie pozostávajúce z 36 centier v Severnej Amerike, z čoho 35 centier bolo v Spojených štátoch a 1 centrum bolo v Kanade. Do tohto súboru pre AVR u pacientov s vysokým rizikom trombózy a tromboembólie chlopne bolo zahrnutých spolu 425 pacientov. Zápis začal v júni 2006 a pre vysokorizikovú skupinu AVR bol ukončený v októbri 2009. Pre túto správu boli k dispozícii údaje následného sledovania do 1. septembra 2014. Primárnymi ukazovateľmi boli rýchlosti trombózy, tromboembólie, krvácania, opätovnej operácie, explantácie chlopne a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin, aj súvisiaca s chlopňou, podľa definície usmernení Spoločnosti hrudných chirurgov/Amerického združenia pre hrudnú chirurgiu (Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery – STS/AATS) pre štúdie chlopní. Neinferiorita medzi 2 skupinami sa hodnotila s použitím kompozitného ukazovateľa trombózy chlopne, tromboembólie a frekvencie krvácania a rezervy pre neinferioritu 1,5 % (absolútna hodnota). Odhad veľkosti vzorky bol stanovený s použitím 1-stranného testu proporcií s chybou typu I 0,05 a silou 80 % na otestovanie hypotézy neinferiority.

Kritériá zahrnutia pacienta

Kritériá zahrnutia pacienta boli nasledujúce:

1. Pacienti s klinickou indikáciou pre izolovanú AVR
2. Pacienti s nasledujúcimi ochoreniami, ktoré pacienta zaraďujú do „vysokorizikovej“ skupiny: chronická atriálna fibrilácia, ľavá ventrikulárna ejekčná frakcia < 30 %, zväčšená ľavá predsieň > 50 mm v priemere, spontánne echokardiografické kontrasty v ľavej predsieni, vaskulárne patológie, neurologické udalosti, hyperkoagulabilita (definovaná nižšie), ľavá alebo pravá ventrikulárna aneurizma, chýbajúca odpoveď krvných doštičiek na aspirín alebo klopidogrel a ženy dostávajúce substitučnú estrogénovú terapiu.
3. Bola povolená súčasne vykonaná operácia srdca, vrátane bypassu na koronárnej artérii, reparovania mitrálnej alebo trojčepnej chlopne, náhrady vzostupnej aorty a bludiskovej procedúry
4. Dospelí pacienti (vek najmenej 18 rokov)

Kritériá vylúčenia pacientov

Najdôležitejšie kritériá vylúčenia pacientov boli nasledujúce:

1. Pravostranná náhrada chlopne
2. Dvojité (aortálna aj mitrálne) náhrada chlopne
3. Pacienti s aktívnou endokarditídou v čase implantácie
4. Predchádzajúca potvrdená alebo podozrievaná tromboembolická príhoda, alebo tromboflebitída, ku ktorej došlo alebo ktorá bola vyliečená v priebehu posledného roka pred zápisom
5. Pacienti, ktorí sú v kritickom stave

Hyperkoagulabilita u pacientov AVR bola definovaná pomocou nasledujúcich krvných testov vykonaných pred operáciou a pred začatím warfarínovej terapie: rezistencia na aktivovaný proteín C (Leidenská mutácia faktoru V), protrombínová mutácia, aktivita antitrombínu III, aktivita proteínu C, aktivita proteínu S, aktivita faktora VIII, a cholesterol viazaný na lipoproteín s nízkou denzitou. Rezistencia na aspirín alebo klopidogrel u pacientov AVR bola definovaná na základe výsledkov klinických laboratórných testov: 11-dehydrothromboxán B2 v moči (neskôr zmenený na krvný tromboxán A2) pre aspirín a inhibícia P2Y12 pre klopidogrel.

Randomizácia do testovej a kontrolnej skupiny

Všetci pacienti počas prvých 3 mesiacov po operácii bežne dostávali warfarín s cieľovým INR 2,0 až 3,0, plus aspirín 81 mg denne. Na 90. deň po operácii bola vykonaná randomizácia pomocou štandardného randomizačného algoritmu Mersenne Twister cez randomizačný modul on-line.

Testová skupina: Počas prvých 3 mesiacov po operácii sa použil warfarín s cieľovým INR 2,0 až 3,0 s aspirínom 81 mg/deň. Po 3 mesiacoch bola dávka warfarínu znížená tak, aby bolo cieľové INR 1,5 až 2,0 s aspirínom 81 mg/deň.

Kontrolná skupina: Po operácii warfarín s cieľovým INR 2,0 až 3,0 s aspirínom 81 mg/deň počas celého obdobia štúdie.

Každý pacient v testovej skupine, u ktorého došlo k tromboembolickej príhode, bol presunutý na štandardnú antikoagulačnú terapiu (INR 2,0 až 3,0 plus aspirín 81 mg/deň), hoci takíto pacienti zostali v testovej skupine na základe zamýšľanej liečby.

Primárne ukazovatele

Medzi primárne ukazovatele boli zahrnuté príhody závažného krvácania, príhody menšieho krvácania, tranzitórny ischemický atak (TIA), ischemická príhoda, periférna tromboembólia, trombóza chlopne, združenie týchto udalostí, opakovaná operácia, explantácia a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin aj súvisiaca s chlopňou.

Sekundárne ukazovatele

Medzi sekundárne ukazovatele boli zahrnuté endokarditída, hemolýza, hemolytická anémia, paravalvulárny priesak, štruktúrálna a neštruktúrálna dysfunkcia, pooperačná funkčná trieda podľa Kardiologického združenia v New Yorku (New York Heart Association) a echokardiografická hemodynamika (vrcholový gradient, stredný gradient, účinná plocha krúžku a valvulárna regurgitácia).

Časový plán následného sledovania

Pacienti boli sledovaní prostredníctvom osobných návštev na miestach štúdie po 3 mesiacoch, po 6 mesiacoch a po 1 roku od operácie a potom raz ročne počas 2 až 5 a dokonca až 8 rokov po operácii na získanie potrebných 800 patientskych rokov následného sledovania nariadených FDA. Počas týchto návštev sa vykonávala elektrokardiografia alebo echokardiografia, podľa požiadavok protokolu a podľa klinickej indikácie. Všetci pacienti udržiavaní na warfarínovej terapii boli následne sledovaní pomocou týždenného testovania INR v domácom prostredí cez centrálnu telefonickú alebo online databázu. Obdobie následného sledovania bolo ukončené 1. septembra 2014 a bolo dokončené u 98 % pacientov.

Manažment INR

Všetci pacienti pri randomizácii dostali domáci monitor INR. Kontrola INR bola udržiavaná pomocou týždenného domáceho testovania, pričom klinickými pracoviskami boli vykonávané úpravy dávky warfarínu na minimalizáciu variability INR a maximalizáciu času s INR v cieľovom rozsahu. Zhoda s domácim monitorovaním bola stanovená frekvenciou mesačne vykonávaných testov.

Štatistická analýza

Na číselné merania boli hlásené popisné štatistické údaje, vrátane strednej a štandardnej odchýlky. Včasné nežiaduce udalosti boli tie, ku ktorým došlo pred randomizáciou a boli vypočítané ako počet percent. Pomery neskorých (postrandomizačných) linearizovaných nežiaducich udalostí v %/patientsky rok (patient-year – pt-yr) boli vypočítané na základe bezpečnostnej populácie vrátane všetkých pacientov, ktorí dostali najmenej 1 dávku skúšaného lieku. Krivky prežívania Kaplana-Meiera boli vypočítané pre údaje času do udalosti, od bodu randomizácie do prvej udalosti. Analýzy boli vykonané s použitím štatistického softvéru Statistical Analysis Systems verzie 9.2 (Inštitút SAS, Cary, NC).

VÝSLEDKY

Od júna 2006 do októbra 2009 bolo do vysokorizikovej vetvy AVR skúšania PROACT zahrnutých 425 pacientov. Z týchto 425 pacientov 185 bolo randomizovaných 3 mesiace po operácii do testovej skupiny a 190 bolo randomizovaných do kontrolnej skupiny. Obdobie následného sledovania trvalo priemerne 3,82 rokov do 1. septembra 2014 (878,6 patientských rokov pre kontrolnú skupinu a 766,2 patientských rokov pre testovú skupinu). Zostávajúci 50 pacienti boli zo skúšania vylúčení pred randomizáciou pre nasledujúce príčiny: smrť (n = 8), vylúčenie pre nežiaducu udalosť podľa protokolu (n = 10), odlišná operácia, alebo nevykonaná žiadna (n = 14), odstúpenie pacienta alebo jeho vyradenie lekárom (n = 11), vylúčenie podľa kritéria protokolu (n = 3), explantácia (n = 1), a strata pre následné sledovanie (n = 3). Priemerný vek pri operácii bol $55,8 \pm 12,0$ rokov (rozsah 22 – 85) pre kontrolnú skupinu a $54,1 \pm 13,0$ rokov (rozsah 20 – 83) pre testovú skupinu ($p = 0,187$). V kontrolnej a v testovej skupine bolo v jednej 81 % a v druhej 80 % mužov ($p = 0,898$).

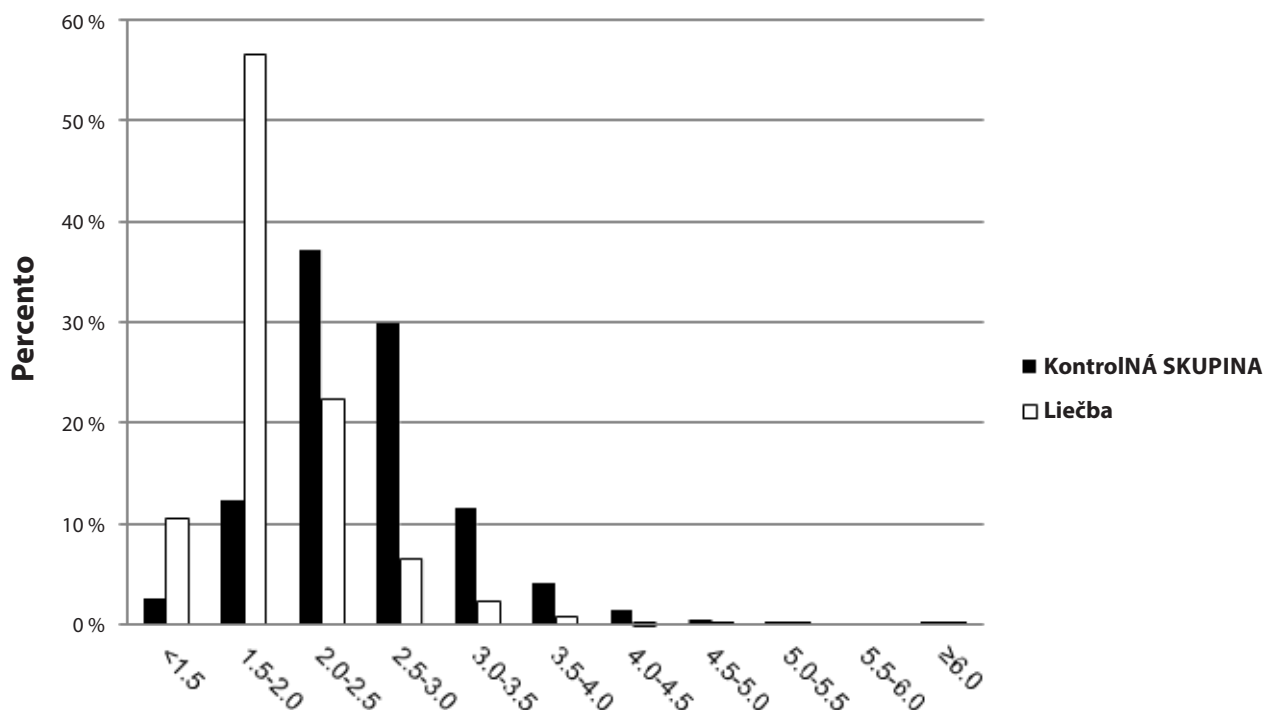
Porovnanie medzi týmito 2 skupinami, pokiaľ ide o vrodené patológie chlopní, lézie chlopní, predoperačnú funkčnú klasifikáciu podľa NYHA, faktory klinického rizika a abnormálne výsledky laboratórnych testov, sa uvádzajú v tabuľke 10. Neboli zistené žiadne štatisticky významné rozdiely.

Pacienti boli považovaní za minimálne spolupracujúcich, ak bola ich frekvencia testovania najmenej dvakrát mesačne, približne dvakrát tak často ako pri konvenčnom monitorovaní INR v ambulancii. Pacienti boli považovaní za plne spolupracujúcich, ak ich frekvencia testovania bola 2 až 3-krát mesačne. Výsledkom ideálneho domáceho monitorovania by bol priemerný interval medzi testami 7 dní. V tejto štúdiu bol priemerný interval medzi testami 9 dní v oboch skupinách. Viac ako 80 % pacientov bolo minimálne spolupracujúcich s postupmi domáceho monitorovania, >20 % bolo ideálne spolupracujúcich, a 96 % všetkých pacientov sa prinajmenšom pokúsilo vykonať domáce testovanie raz. Nakoniec 4 % pacientov úplne odmietli domáce monitorovanie INR a boli monitorovaní svojimi miestnymi lekármi pri návštevách kliniky. Priemerný INR bol $1,89 \pm 0,49$ (medián 1,80) pre pacientov v testovej skupine (cieľ 1,5 – 2,0) a $2,50 \pm 0,63$ (medián 2,40) pre pacientov v kontrolnej skupine (cieľ 2,0 – 3,0).

Obrázok 17 znázorňuje distribúciu meraní INR podľa skupiny a ukazuje nižšie úrovne INR udržiavané v testovej skupine. Percento meraní INR v cieľovom rozsahu bolo 64,1 % pre testovú skupinu a 70,4 % pre kontrolnú skupinu. Percento testovej skupiny v rámci rozsahu bolo podobné ako u kontrolnej skupiny, napriek užšiemu cieľovému rozsahu. Priemer a medián INR boli v rámci cieľového rozsahu u oboch skupín. Percento údajov >3,0 alebo <1,5 bolo jedno 17,3 % v kontrolnej skupine a druhé 13,5% v testovej skupine.

Výsledky udalostí primárnych ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 11. Frekvencia linearizovaných neskorých udalostí ukázala, že v testovej skupine došlo k nižšej frekvencii udalostí, pokiaľ ide o závažnejšie aj menej významné krvácanie.

Frekvencie trombotických udalostí v týchto 2 skupinách vyzerali podobne. Rozdiel v udalostiach krvácania medzi týmito 2 skupinami bol výrazne v prospech testovej skupiny. Aj úmrtnosť bola u týchto 2 skupín podobná, frekvencie iných druhotných udalostí súvisiacich s chlopňou, nezobrazené v tabuľke 11, boli všetky <1 %/patientský rok a boli tiež v týchto 2 skupinách podobné.

Obrázok 17. Distribúcie INR

Pred randomizáciou 4 pacienti zomreli do prvých 30 dní a ďalší 4 zomreli medzi 30. a 90. dňom. Tieto 4 včasné úmrtia boli spôsobené kardiogénnym šokom, multiorgánovým zlyhaním, biventrikulárnym zlyhaním a ateroembóliou vedúcou k renálnemu zlyhaniu, ku všetkým došlo do 2 dní od operácie. Tieto 4 úmrtia, ku ktorým došlo od 30. do 90. dňa po operácii, boli náhla smrť z neznámych príčin, protetická endokarditída, mozgové krvácanie a arytmia.

Po randomizácii bola incidencia náhlej smrti podobná v oboch skupinách (3 v každej skupine). V kontrolnej skupine došlo k 3 kardiálnym úmrtiam a v testovej skupine k žiadnemu. Medzi úmrtia súvisiace s chlopňou sú zahrnuté 2 udalosti mozgového krvácania a 1 udalosť gastrointestinálneho krvácania v kontrolnej skupine a 1 ischemická príhoda a 1 udalosť mozgového krvácania v testovej skupine. Zostávajúce neskoré úmrtia boli nezávislým posúdením stanovené ako nesúvisiace s chlopňou a v každej skupine ich bolo 7.

Kvalitatívne vyhodnotenie opätovnej operácie a explantácií ukázalo, že typy a príčiny opätovných operácií a explantácií boli v týchto 2 skupinách podobné. Najčastejším chirurgickým zákrokom pred randomizáciou bola reexplorácia kvôli peroperačnému krvácaniu, ku ktorému došlo 22-krát (5,2 % zo 425 pacientov, alebo približne jedna polovica zo všetkých udalostí peroperačného krvácania). Druhým najčastejším zákrokom bolo zavedenie nového kardiostimulátora do 14 dní a došlo k nemu u 19 pacientov (4,5% zo 425 pacientov). Ďalšie včasné zákroky boli v dôsledku gastrointestinálneho krvácania, protetickej endokarditídy, výmeny drôtov v hrudníku a skrytému tehotenstvu, z čoho ku každému došlo raz. Po randomizácii opätovné operácie spojené s chlopňou súviseli s protetickou endokarditídou, paravalvulárnym priesakom, trombózou, periférnou tromboektómiou, krvácaním a transplantáciou srdca. Celkovo bola frekvencia opätovných operácií po randomizácii 0,46 %/pacientske roky pre kontrolnú skupinu a 0,91 %/pacientske roky pre testovú skupinu a frekvencia explantácií bola 0,34 % u kontrolnej skupiny a 0,91 % u testovej skupiny. Typy a počty opätovných operácií a explantácií sú u skupín podobné.

TIA bol definovaný ako neurologický deficit trvajúci ≤ 3 dni. V kontrolnej skupine došlo k siedmim (7) tranzitórnym ischemickým atakom, s priemernou dĺžkou trvania 1,6 dňa, a v testovej skupine k 11, s priemernou dĺžkou trvania 1 deň. Všetko to bola krátkodobá slepota, znížená citlivosť, slabosť alebo trpnutie u pacientov, u ktorých skeny počítačovej tomografie alebo zobrazovania magnetickou rezonanciou nepreukázali abnormalitu cirkulácie alebo nový mozgový infarkt. V kontrolnej skupine došlo k siedmim (7) ischemickým príhodám a k 6 došlo v testovej skupine. Z týchto sa 3 aj v kontrolnej, aj v testovej skupine vyriešili do 3 dní, ale výsledky počítačovej tomografie a zobrazovania magnetickou rezonanciou boli pozitívne. U štyroch (4) pacientov v kontrolnej skupine a u 2 pacientov v testovej skupine došlo k trvalému neurologickému deficitu a 1 testový pacient zomrel na príhodu na druhý deň po operácii. Incidencie neurologických tromboembolických udalostí boli v týchto 2 skupinách podobné, ako ukazuje tabuľka 11.

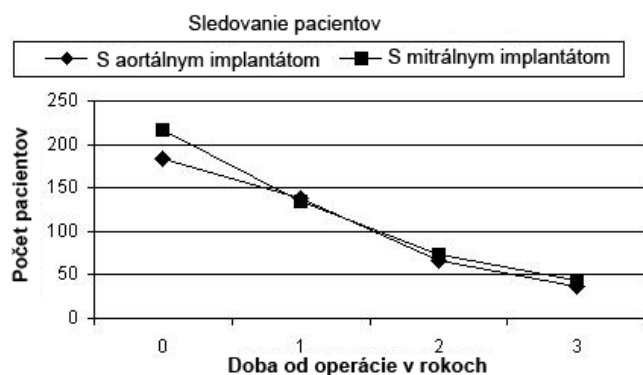
Trombóza chlopne bola kvalitatívne odlišná od tromboembólie v tom, že k všetkým 4 udalostiam trombózy chlopne došlo u pacientov, ktorí napriek lekárskeým odporúčaniam prestali užívať warfarín. Tieto prípady boli riešené explantáciou chlopne (1 v kontrolnej a 1 v testovej skupine), 1 tromboektómiou a 1 spontánnym vyriešením po opätovnom podávaní warfarínu. Všetci 4 pacienti sa zotavili.

Pokiaľ ide o udalosti primárnych ukazovateľov v kontrolnej aj testovej skupine spolu, 46 z nich boli udalosti závažného krvácania, 44 udalosti menej významného krvácania, 13 ischemické príhody a 18 TIA. Udalosti závažného krvácania boli ďalej roztriedené na 5 udalostí mozgového krvácania, 27 udalostí gastrointestinálneho krvácania, 3 hematómy, 2 krvácania z nosa, a 9 iných udalostí krvácania. Následkom udalostí krvácania do mozgu boli 3 úmrtia a 2 trvalé deficity. Ischemické príhody viedli k 1 úmrtiu a 6 trvalým deficitom, 6 pacientov sa plne zotavilo do <3 dní. Tabuľka 11 stratifikuje udalosti krvácania a cerebrálne udalosti na prípady v kontrolnej skupine a v testovej skupine.

Na otestovanie hypotéz štúdie boli vykonané analýzy neinferiority a sú uvedené v tabuľke 12. Tieto analýzy stanovujú, že testová skupina nie je podradená kontrolnej skupine, s použitou rezervou neinferiority 1,5 %. Protokol vyžadoval aj porovnania s objektívnymi kritériami účinnosti (Objective Performance Criteria – OPC), sú uvedené v tabuľke 13. Štúdia sa považovala za úspešnú, ak boli frekvencie udalostí OPC nižšie ako dvojnásobok príslušných OPC, čo možno vidieť v tabuľke.

Graf 1: Doba sledovania pacienta

Pacienti s aortálnymi implantátmi N = 184,
 Kumulatívne následné sledovanie = 411,8 patientskych rokov
 Pacienti s mitrálnymi implantátmi N = 229,
 Kumulatívne následné sledovanie = 417,9 patientskych rokov



Pacienti v dobe sledovania, Nf	Prepustení	1 rok po operácii	2 roky po operácii	3 roky po operácii
	Aortálna	184	138	66
Mitrálna	216	134	74	44

Tabuľka 3: Pomery pozorovania nežiaducich udalostí pri výmene aortálnej chlopne¹

Všetci implantovaní pacienti, N = 184, Kumulatívna doba sledovania = 411,8 patientskych rokov

Komplikácia	Včasné udalosti		Neskoré udalosti ²		Neprítomnosť udalostí ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/patientske roky	1 rok po operácii (n=138)	3 roky po operácii (n=37)
Úmrtnosť (všetci)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Úmrtnosť (v súvislosti s chlopňou)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditída	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantácia	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemorolyza⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hemoragia ⁶ (všetci)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Hemoragia (veľká)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Perivalvulárny únik (všetci)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Perivalvulárny únik (veľký)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Neštruktúrna dysfunkcia chlopne	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Opätovná operácia (súvisiaca s chlopňou)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Štruktúrna dysfunkcia chlopne	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembólia	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombóza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Poznámky:

- Údaje nezahŕňajú výsledky dvojitej výmeny chlopne.
- Neskoré udalosti vypočítané ako linearizované pomery založené na celkovej hodnote patientskych rokov.
- Neprítomnosť udalosti bola vypočítaná podľa Kaplanovej-Meierovej metódy. SE = Štandardná chyba.
- n = počet pacientov v každej kategórii; N = celkový počet pacientov v štúdiu.
- Pri krvných štúdiách vykonávaných v hlavnom laboratóriu sa zistilo, že chlopňa spôsobuje nízku hladinu úplne kompenzovanej hemolyzy prejavujúcu sa zvýšením SLDH s priemerom v normálnom rozsahu, zníženie haptoglobínu pod normálnu hladinu v 69 % prípadov výmeny aortálnej chlopne (Aortic Valve Replacement - AVR) a v 65 % prípadov výmeny mitrálnej chlopne (Mitral Valve Replacement - MVR) pri pacientoch po 1 roku, a všetky ostatné analyty boli v normálnom rozsahu.
- V správe boli uvedené použité antikoagulanty. Cieľový normalizovaný medzinárodný pomer bol 2,5 k 3,5 pri AVR a 3,0 k 4,5 pri MVR.

Tabuľka 4: Pomery pozorovania nežiaducich udalostí pri výmene mitrálnej chlopne¹

Všetci implantovaní pacienti, N = 229, Kumulatívna doba sledovania = 417,9 patientských rokov

Komplikácia	Včasné udalosti		Neskoré udalosti ²		Neprítomnosť udalosti ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/patientske roky	1 rok po operácii (n=134)	3 rok po operácii (n=44)
Úmrtnosť (všetci)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Úmrtnosť (v súvislosti s chlopňou)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditída	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantácia	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolýza⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hemoragia ⁶ (všetci)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Hemoragia (veľká)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Perivalvulárny únik (všetci)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Perivalvulárny únik (veľký)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Neštruktúrna dysfunkcia chlopne	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Opätovná operácia (súvisiaca s chlopňou)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Štruktúrna dysfunkcia chlopne	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembólia	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombóza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Poznámky:

- Údaje nezahŕňajú výsledky dvojitej výmeny chlopne.
- Neskoré udalosti vypočítané ako linearizované pomery založené na celkovej hodnote patientských rokov.
- Neprítomnosť udalosti bola vypočítaná podľa Kaplanovej-Meierovej metódy. SE = Štandardná chyba.
- n = počet patients v každej kategórii; N = celkový počet patients v štúdiu.
- Pri krvných štúdiách vykonávaných v hlavnom laboratóriu sa zistilo, že chlopňa spôsobuje nízku hladinu úplne kompenzovanej hemolýzy prejavujúcu sa zvýšením SLDH s priemerom v normálnom rozsahu, zníženie haptoglobínu pod normálnu hladinu v 69 % prípadov AVR a v 65 % prípadov MVR pri patientsoch po 1 roku, a všetky ostatné analyty boli v normálnom rozsahu.
- V správe boli uvedené použité antikoagulanty. Cieľový normalizovaný medzinárodný pomer bol 2,5 k 3,5 pri AVR a 3,0 k 4,5 pri MVR.

Tabuľka 5: Demografické údaje patients pred operáciou**Demografické údaje aortálnych patients pred operáciou**

Všetci patients s implantátmi, N = 184,

Kumulatívne následné sledovanie = 411,8 patientských rokov

Charakteristika patienta	N	% (n/N) ¹
Vek pri implantácii v rokoch	60,2 ± 8,4	
Pohlavie:		
• Muž	121	65,8 %
• Žena	63	34,2 %
Klasifikácia NYHA:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Neznáme	0	0,0 %
Lézia chlopne:		
• Stenóza	86	46,7 %
• Nedostatočnosť	39	21,2 %
• Zmiešané	59	32,1 %
• Iné	0	0 %

Demografické údaje mitrálnych patients pred operáciou

Všetci patients s implantátmi, N = 229,

Kumulatívne následné sledovanie = 417,9 patientských rokov

Charakteristika patienta	N	% (n/N) ¹
Vek pri implantácii v rokoch	59,2 ± 10,6	
Pohlavie:		
• Muž	86	37,6 %
• Žena	143	62,4 %
Klasifikácia NYHA:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Neznáme	4	1,7 %
Lézia chlopne:		
• Stenóza	29	12,7 %
• Nedostatočnosť	111	48,5 %
• Zmiešané	87	38,0 %
• Iné	2	0,9 %

Poznámky: 1. n = počet patients v každej kategórii; N = celkový počet patients v štúdiu.

Poznámky: 1. n = počet patients v každej kategórii; N = celkový počet patients v štúdiu.

Tabuľka 6: Demografické údaje pacientov pri operácii¹**Demografické údaje aortálnych pacientov pri operácii**

Všetci pacienti s implantátmi, N = 184,

Kumulatívne následné sledovanie = 411,8 patientských rokov

Premenná	Katégoria ¹	n	% (n/N) ²
Etiológia ³	Kalcifikácia	92	50,0 %
	Degeneratívna	51	27,7 %
	Reumatická	24	13,0 %
	Vrodená	18	9,8 %
	Endokarditída	8	4,4 %
	Dysfunkcia chlopňovej protézy	0	0,0 %
	Iná	6	3,3 %
Súčasne vykonané procedúry ²	Žiadna	141	76,7 %
	Bypass na koronárnej artérii	21	11,4 %
	Myotómia	10	5,4 %
	Oprava mitrálnej chlopne	5	2,7 %
	Oprava alebo výmena aortálnej chlopne	4	2,2 %
	Oprava trikuspidálnej chlopne	1	0,5 %
	Svalové premostenie	1	0,5 %
	Výmena trikuspidálnej chlopne	0	0,0 %
	Explantácia anuloplastického prstenca	0	0,0 %
	Bludiskový postup	0	0,0 %
	Uzatvorenie atriálneho príviesku	0	0,0 %
	Oprava ventrikulárnej aneurizmy	0	0,0 %
	Iná	0	0,0 %
	Predchádzajúci stav ²	Systémová hypertenzia	90
Hyperlipidémia		83	45,1 %
Angina pectoris		42	22,8 %
Ochorenie koronárnej artérie		42	22,8 %
Diabetes Mellitus		33	17,9 %
Atriálna arytmia		25	13,6 %
Dysfunkcia ľavej komory		23	12,5 %
Kongestívne zlyhanie srdca		22	12,0 %
Infarkt myokardu		12	6,5 %
Cievna mozgová príhoda		10	5,4 %
Ochorenie karotídy		7	3,8 %
Endokarditída		4	2,2 %
Kardiomyopatia		3	1,6 %
Implantácia kardiostimulátora		2	1,1 %
Bypass na koronárnej artérii		1	0,5 %
Predchádzajúca výmena aortálnej chlopne		1	0,5 %
Predchádzajúca výmena mitrálnej chlopne		0	0,0 %
Iná		27	14,8 %
Veľkosť chlopne		19 mm	17
	21 mm	35	19,0 %
	23 mm	70	38,0 %
	25 mm	38	20,6 %
	27/29 mm	24	13,0 %

Poznámky:

- Zoradené podľa frekvencie výskytu, s výnimkou podľa veľkosti chlopne.
- n = počet pacientov v každej kategórii; N = celkový počet pacientov v štúdiu.
- Môže byť viac ako jedna pri jednom pacientovi.

Demografické údaje mitrálnych pacientov pri operácii

Všetci pacienti s implantátmi, N = 229,

Kumulatívne následné sledovanie = 417,9 patientských rokov

Premenná	Katégoria ¹	N	% (n/N) ²	
Etiológia ³	Reumatická	86	37,6 %	
	Degeneratívna	62	27,1 %	
	Kalcifikácia	36	15,7 %	
	Endokarditída	16	7,0 %	
	Dysfunkcia chlopňovej protézy	6	2,6 %	
	Vrodená	4	1,8 %	
	Iná	38	16,6 %	
	Súčasne vykonané procedúry ²	Žiadna	130	56,8 %
		Bypass na koronárnej artérii	44	19,2 %
		Oprava trikuspidálnej chlopne	22	9,6 %
Uzatvorenie atriálneho príviesku		12	5,2 %	
Oprava mitrálnej chlopne		12	5,2 %	
Bludiskový postup		12	5,2 %	
Uzáver defektu septa		8	3,5 %	
Oprava ventrikulárnej aneurizmy		3	1,3 %	
Muskularizácia		2	0,9 %	
Výmena trikuspidálnej chlopne		1	0,4 %	
Explantácia anuloplastického prstenca	1	0,4 %		
Predchádzajúci stav ³	Atriálna arytmia	137	59,3 %	
	Pulmonárna hypertenzia	108	46,8 %	
	Systémová hypertenzia	88	38,1 %	
	Hyperlipidémia	88	38,1 %	
	Kongestívne zlyhanie srdca	80	34,6 %	
	Iná	77	33,3 %	
	Ochorenie koronárnej artérie	67	29,0 %	
	Fajčiar	64	27,7 %	
	Dysfunkcia ľavej komory	47	20,4 %	
	Cievna mozgová príhoda	43	18,6 %	
	Diabetes Mellitus	40	17,3 %	
	Angina pectoris	38	16,4 %	
	Infarkt myokardu	30	13,0 %	
	Hypertyreóza	27	11,7 %	
	Chronické obštrukčné pulmonálne ochorenie	25	10,8 %	
	Endokarditída	18	7,8 %	
	Gastrointestinálny vred	18	7,8 %	
	Chronické zlyhanie obličiek	13	5,6 %	
	Ochorenie karotídy	12	5,2 %	
	Bypass na koronárnej artérii	10	4,4 %	
Rakovina	10	4,4 %		
Predchádzajúca výmena mitrálnej chlopne	9	3,9 %		
Kardiomyopatia	8	3,5 %		
Implantácia kardiostimulátora	6	2,6 %		
Veľkosť chlopne	25 mm	33	14,4 %	
	27/29 mm	131	57,2 %	
	31/33 mm	65	28,4 %	

Tabuľka 7: Počet implantátov a rokov podľa veľkosti chlopne**Počet pacientov s aortálnymi implantátmi a hodnota pacientske roky podľa veľkosti chlopne**

Všetci pacienti s implantátmi, N = 184,

Kumulatívne následné sledovanie = 411,8 pacientskych rokov

	Počty podľa veľkosti chlopne					Spolu
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Počet pacientov s implantátmi	17	35	70	38	24	184
Počet pacientskych rokov	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Počet pacientov s mitrálnymi implantátmi a počet pacientskych rokov podľa veľkosti chlopne

Všetci pacienti s implantátmi, N = 229,

Kumulatívne následné sledovanie = 417,9 pacientskych rokov

	Počty podľa veľkosti chlopne			Spolu
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Počet pacientov s implantátmi	33	131	65	229
Počet pacientskych rokov	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabuľka 8: Výstupy o účinnosti chlopne**Výstupy aortálnej účinnosti, Funkčná klasifikácia asociácie New York Heart Association (NYHA)¹**

Všetci pacienti s implantátmi, N = 184,

Kumulatívne následné sledovanie = 411,8 pacientskych rokov

Trieda NYHA	Hodnotenie pred operáciou (Nd = 184)		Hodnotenia po operácii					
			1 rok (10 – 14 mesiacov) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 roky (22 – 26 mesiacov) (Nf = 66, Nd = 66)		3 roky (34 – 38 mesiacov) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Neurčené ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Chýbajúce ⁵	0	Neudané	9	Neudané	0	Neudané	1	Neudané

Poznámky:

1. Údaje nezahŕňajú výsledky dvojitej výmeny chlopne.
2. Nf = počet sledovaných pacientov (reprodukované z grafu 1); Nd = počet pacientov, pre ktorých boli zhromaždené údaje NYHA (nezahrnuté chýbajúce).
3. n = počet pacientov v každej kategórii.
4. Neurčené priemerné údaje boli zhromaždené, ale pri vyšetrovaní sa nedala určiť trieda
5. Chýbajúce sa vzťahuje na rozdiel v počte sledovaných pacientov, Nf a počet pacientov, pre ktorých boli zhromaždené údaje NYHA, Nd.

Výstupy mitrálnej účinnosti, Funkčná klasifikácia asociácie New York Heart Association (NYHA)¹

Všetci pacienti s implantátmi, N = 229,

Kumulatívne následné sledovanie = 417,9 pacientskych rokov

Trieda NYHA	Hodnotenie pred operáciou (Nd = 229)		Hodnotenia po operácii					
			1 rok (10 – 14 mesiacov) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 roky (22 – 26 mesiacov) (Nf = 74, Nd = 69)		3 roky (34 – 38 mesiacov) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Neurčené ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Chýbajúce ⁵	0	Neudané	7	Neudané	5	Neudané	2	Neudané

Poznámky:

1. Údaje nezahŕňajú výsledky dvojitej výmeny chlopne.
2. Nf = počet sledovaných pacientov (reprodukované z grafu 1); Nd = počet pacientov, pre ktorých boli zhromaždené údaje NYHA (nezahrnuté chýbajúce).
3. n = počet pacientov v každej kategórii.
4. Neurčené priemerné údaje boli zhromaždené, ale pri vyšetrovaní sa nedala určiť trieda
5. Chýbajúce sa vzťahuje na rozdiel v počte sledovaných pacientov, Nf a počet pacientov, pre ktorých boli zhromaždené údaje NYHA, Nd.

Tabuľka 9: Výstupy o účinnosti, hemodynamické výsledky

Výstupy o účinnosti, aortálne hemodynamické výsledky¹

Všetci pacienti s implantátmi, N = 184,

Kumulatívne následné sledovanie = 411,8 patientskych rokov

Hemodynamický parameter	Výsledky podľa veľkosti chlopne									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Včasne po operácii (< 30 dní), N_i² = 184										
Priemerný gradient ³	N _i ⁴ = 20		N _i = 31		N _i = 58		N _i = 33		N _i = 20	
•Priemer ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _i = 19		N _i = 31		N _i = 57		N _i = 33		N _i = 20	
•Priemer ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitácia ⁶	N _i = 22		N _i = 40		N _i = 72		N _i = 38		N _i = 24	
	n ⁷	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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 %
•Nie je k dispozícii	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 rok po operácii, N_i = 138										
Priemerný gradient	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 55		N _i = 24		N _i = 16	
•Priemer ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _i = 13		N _i = 22		N _i = 54		N _i = 25		N _i = 16	
•Priemer ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitácia	N _i = 16		N _i = 28		N _i = 60		N _i = 30		N _i = 21	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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 %
•Nie je k dispozícii	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 rok po operácii, N_i = 103 (celkovo z 2-ročného (66) a 3-ročného (37) sledovania)										
Priemerný gradient	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 61		N _i = 30		N _i = 18	
•Priemer ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _i = 17		N _i = 29		N _i = 60		N _i = 31		N _i = 18	
•Priemer ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitácia	N _i = 20		N _i = 37		N _i = 68		N _i = 36		N _i = 25	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)
•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 %
•Nie je k dispozícii	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Poznámky:

- Hemodynamické hodnotenia boli vykonané pomocou transtorakálnej echokardiografie (TTE) a v niektorých prípadoch pomocou transezofageálnej echokardiografie (TEE). Údaje zahŕňajú výsledky dvojitej výmeny chlopne.
- N_i = počet sledovaných pacientov (reprodukované z grafu 1).
- Priemerný gradient predstavuje pokles tlaku nameraný cez chlopňu v mmHg.
- N_i = počet pacientov, pre ktorých boli zhromaždené hemodynamické údaje.
- EOA = účinná plocha krúžku meraná v cm².
- Regurgitácia predstavuje spätný tok krvi chlopňou spôsobený bežným únikom a perivalvulárnym únikom, 0 = žiadny, 1+ = slabý, 2+ = mierny, 3+ = mierny/vážny, 4+ = vážny.
- n = počet pacientov v každej kategórii.

Výstupy o účinnosti, mitrálne hemodynamické výsledky¹

Všetci pacienti s implantátmi, N = 229,

Kumulatívne následné sledovanie = 417,9 patientskych rokov

Hemodynamický parameter	Výsledky podľa veľkosti chlopne					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Včasne po operácii (< 30 dní), N_i² = 216						
Priemerný gradient ³	N _i = 31		N _i = 117		N _i = 59	
•Priemer ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _i = 25		N _i = 97		N _i = 53	
•Priemer ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitácia ⁶	N _i = 28		N _i = 104		N _i = 56	
	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)
•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 %
•Nie je k dispozícii	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 rok po operácii, N_i = 134						
Priemerný gradient	N _i = 18		N _i = 79		N _i = 30	
•Priemer ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _i = 15		N _i = 70		N _i = 28	
•Priemer ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitácia	N _i = 15		N _i = 66		N _i = 29	
	n	% (n/N _i)	n	% (n/N _i)	N	% (n/N _i)
•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 %
•Nie je k dispozícii	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabuľka 10: Vlastnosti testovej a kontrolnej skupiny pre vysokorizikóvú skupinu AVR pred operáciou

Trieda/test	Testová skupina (n=185)	Kontrolná skupina (n=190)	P hodnota
Patologické nálezy chlopne (etiológia)			
Reumatická	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalcifikácia	121 (65)	130 (68)	0,61
Vrodená	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditída	8 (4)	5 (3)	0,81
Degeneratívna/Myxomatózna	31 (17)	32 (17)	0,89
Chlopňová protéza dysfunkcia	8 (4)	9 (5)	0,79
Lézia chlopne			0,24
Stenóza	95 (51)	97 (51)	
Regurgitácia	46 (25)	34 (18)	
Zmiešaná	39 (21)	54 (28)	
Trieda NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Nie je známe	16 (9)	14 (7)	
Klinické rizikové faktory			
Atriálna fibrilácia	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejekčná frakcia < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Estrogénová terapia	4 (2)	2 (1)	0,66
Priemer ľavej predsene > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologické udalosti	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontánne			
echokardiografické kontrasty	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikulárna aneurizma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Abnormálne laboratórne testy			
Aktivita AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Aktivita faktora VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Leidenská mutácia faktoru V	5 (3)	3 (2)	0,71
Aktivita proteínu C	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombínová mutácia	4 (2)	3 (2)	0,96
Aktivita proteínu S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibícia P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxán v moči	84 (45)	69 (36)	0,09

Údaje uvedené ako n (%). Frekvencie incidencie podľa etiológie ochorenia a porovnanie testovej a kontrolnej skupiny s použitím chí-kvadrátového testu významnosti (vrátane Yatesovej úpravy pre kontinuitu pre malé veľkosti vzoriek). AVR, Výmena aortálnej chlopne (Aortic valve replacement); NYHA, Kardiologická asociácia New Yorku (New York Heart Association); AT-III, antitrombín III. Všetky p-hodnoty sú porovnávané testy, okrem lézie chlopne a distribúcií triedy NYHA, čo sú chí-kvadrátové testy distribúcií.

Tabuľka 11: Frekvencie postrandomizačných linearizovaných neskorých nežiaducich udalostí pre vysokorizikóvú skupinu AVR

Udalosť	Kontrolná skupina (pacientske roky = 878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Testová skupina (pacientske roky = 766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Frekvencia (%/pacientske roky)	N	Frekvencia (%/pacientske roky)
Závažné krvácanie	34	3,87	12	1,57
Krvácanie do mozgu	4	0,46	1	0,13
Menej významné krvácanie	35	3,98	9	1,17
Celkové krvácanie	69	7,85	21	2,74
Ischemická príhoda	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologická udalosť TE	14	1,59	17	2,22
Periférna TE	1	0,11	4	0,52
Celková TE	15	1,70	21	2,74
Trombóza chlopne	2	0,23	2	0,26
Závažné krvácanie, TE a trombóza chlopne	51	5,80	35	4,57
Kompozitný primárny ukazovateľ	86	9,79	44	5,74
Náhla smrť	3	0,34	3	0,39
Smrť súvisiaca s chlopňou	3	0,34	2	0,26
Celková úmrtnosť	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembólia; Združený primárny ukazovateľ = Spojenie celkového krvácania, neurologickej udalosti TE, periférnej TE a trombózy chlopne

Tabuľka 12: Analýzy neinferiority

Komplikácie z kategórií	Udalosť Počet Kontrola	Frekvencia (%/pa- cientske roky)	Udalosť Po- čet Liečba	Frekven- cia (%/ pacientske roky)	Rozdiel (Lieč- ba-Kontrola)	95% koeficient spôľahlivosti rozdielu [1]	Indikátor neinferio- rity (1,5 % MI) [2]
Celkové pacientske roky	878,6		766,2				
Kompozitný primárny ukazovateľ	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 -- -1,32	Neinferiórny
Závažné krvácanie, TE, Trombóza chlopne	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Neinferiórny

Kompozitný primárny ukazovateľ = Kompozit celkového krvácania, Neurologickej udalosti TE, Periférnej TE a trombózy chlopne; TE = tromboembólia; CI = interval spoľahlivosti; MI = okraj inferiority [1] Hodnoty CI sa počítajú pomocou Poissonovej distribúcie, test. [2] Neinferiorita sa vypočítava pri nulovej hypotéze frekvencie liečby – Kontrola $\leq 1,5\%$. V súlade s usmernením FDA z marca 2010 ide o neinferioritu, ak je horná hranica dvojstranného intervalu spoľahlivosti menej ako 1,5 %






Tabuľka 13: Analýzy kritérií objektívnej výkonnosti (Objective Performance Criteria – OPC) pre skupinu liečby

Komplikácie z kategórií	Udalosť Počet	Frekvencia (%/pacientske roky)	Jednostranný horný limit 95 % CI	Frekvencia OPC podľa FDA (2* Frekvencia OPC)	P-hodnota[1]
Celkové pacientske roky	766,2				
Tromboembólia	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombóza chlopne	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Závažné alebo menej významné krvácanie	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Závažné krvácanie	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Interval spoľahlivosti

[1] Hodnoty CI sú vypočítané s použitím Poissonovej distribúcie Poissonovej regresie so záznamom celkovej doby následného sledovania. P-hodnoty predstavujú testy nulovej hypotézy frekvencie liečby $\geq 2X$ frekvencií FDA OPC s použitím 1993 hodnôt.

Tabuľka 14: Definície

	AUTORIZOVANÝ ZÁSTUPCA V EURÓPSKOM SPOLOČENSTVE		NEPOUŽÍVAJTE, AK JE BALENIE POŠKODENÉ
	VÝROBCA		NEPOUŽÍVAJTE OPAKOVANE
	POZRITE SI NÁVOD NA POUŽITIE		SPOTREBUJTE DO
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	POZRITE SI NÁVOD NA POUŽITIE		VÝROBNÉ ČÍSLO
	KATALÓGOVÉ ČÍSLO		DÁTUM VÝROBY
	STERILIZOVANÉ PAROU		NESTERILIZUJTE OPAKOVANE
	PODMIENEČNE VHODNÉ NA POUŽITIE V PROSTREDÍ MR		

PROTETIČNA SRČNA ZAKLOPKA ON-X®

NAVODILA ZA UPORABO

Mitralna srčna zaklopka On-X® s standardno manšeto

Mitralna srčna zaklopka On-X® z manšeto Conform-X®

Aortna srčna zaklopka On-X® s standardno manšeto in podaljšanim držalom

Aortna srčna zaklopka On-X® z manšeto Conform-X® in podaljšanim držalom

Aortna srčna zaklopka On-X® z anatomsko manšeto in podaljšanim držalom

Trenutno različico vseh navodil za uporabo On-X LTI lahko najdete na:
<http://www.onxlti.com/ifu>

KAZALO VSEBINE

PROTETIČNA SRČNA ZAKLOPKA ON-X®	603
NAVODILA ZA UPORABO	605
1. OPIS PRIPOMOČKA	605
2. INDIKACIJE ZA UPORABO	605
3. KONTRAINDIKACIJE	605
4. OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI	606
4.1 OPOZORILA	606
4.2 PREVIDNOSTNI UKREPI	606
5. POTENCIALNI NEŽELENI UČINKI	606
6. INDIVIDUALIZACIJA ZDRAVLJENJA	606
6.1 SPECIFIČNA POPULACIJA BOLNIKOV	607
7. POSVET Z BOLNIKOM	607
8. OBLIKA DOSTAVE	607
8.1 RAZPOLOŽLJIVI MODELI IN VELIKOSTI	607
8.2 EMBALAŽA	607
8.3 SHRANJEVANJE	608
8.4 DODATKI	608
8.5 ČIŠČENJE IN STERILIZACIJA DODATKOV	609
9. NAVODILA ZA UPORABO	609
9.1 USPOSABLJANJE ZDRAVNIKA	609
9.2 STERILIZACIJA IN PONOVA STERILIZACIJA	609
9.3 NAVODILA ZA RAVNANJE IN PRIPRAVO	609
9.4 VSADITEV PRIPOMOČKA	611
9.5 TEHNIKE ŠIVANJA	612
9.6 OCENA GIBANJA LISTA IN VRTENJE ZAKLOPKE	613
9.7 USMERJENOST ZAKLOPKE	613
10. POOPERATIVNE INFORMACIJE	613
10.1 ZDRUŽLJIVOST Z MAGNETNO-RESONANČNIM SLIKANJEM (MRI)	613
10.2 VRNJENO BLAGO	614
11. INFORMACIJE ZA BOLNIKA	614
11.1 REGISTRACIJA BOLNIKA	614
11.2 BOLNIKOVA KARTICA	614
11.3 KNJIŽICA Z INFORMACIJAMI ZA BOLNIKA	614
12. GARANCIJE	614
PRILOGA A	615
1. NEŽELENI UČINKI	615
1.1 OPAŽENI NEŽELENI UČINKI	615
2. KLINIČNE ŠTUDIJE	615
2.1 PREDPRODAJNA KLINIČNA PREIZKUŠANJA	615
2.2 POPRODAJNA ŠTUDIJA NIŽJEGA ANTIKOAGULACIJSKEGA CILJA	615

SEZNAM SLIK

Slika 1: Aortni in mitralni profili	605
Slika 2: Držala za aortne in mitralne zaklopke	607
Slika 3a: Pripomoček za določanje velikosti in pripomoček za določanje velikosti replike.....	608
Slika 3b: Pripomoček za določanje velikosti	608
Slika 4: Ročaj instrumenta	609
Slika 5: Pripomoček za obračanje	609
Slika 6: Sonda za list	609
Slika 7a. Navojni zunanji pokrov	610
Slika 7b. Odstranite tako, da povlečete za jeziček... ..	610
Slika 7c. ...ali obrnite na sterilnem polju.....	610
Slika 8a. Zunanji pokrov za odlepit	610
Slika 8b. Odstranite tako, da povlečete za jeziček... ..	610
Slika 8c. ...ali obrnite na sterilnem polju	610
Slika 9. Odpiranje notranjega vsebika	611
Slika 10. Vstavljanje držala instrumenta	611
Slika 11. S pripomočki za določitev velikosti aortne replike preverite aortno zaklopko	612
Slika 12. Supra-anularna namestitvev zaklopke	612
Slika 13. Presečišča manšet.....	612
Slika 14. Odstranjevanje držala zaklopke.....	612
Slika 15. Vstavite pripomoček za obračanje zaklopke	613
Slika 16. Vrtljiva os mitralne zaklopke, nameščena v nasprotju z anatomskim položajem.....	613
Slika 17. Distribucije INR	617

SEZNAM GRAFOV

Graf 1: Spremljanje bolnika skozi čas.....	619
--	-----

SEZNAM TABEL

Tabela 1: Specifikacije zaklopke On-X (milimetri)	607
Tabela 2: Izbor pripomočka za določanje velikosti	608
Tabela 3: Stopnja neželenih učinkov pri aortni zamenjavi	619
Tabela 4: Stopnja neželenih učinkov pri mitralni zamenjavi.....	620
Tabela 5: Predoperativni demografski podatki bolnika.....	620
Tabela 6: Operativni demografski podatki bolnika	621
Tabela 7: Število vsaditev in leta po velikosti zaklopke.....	622
Tabela 8: Izidi učinkovitosti zaklopke	622
Tabela 9: Izidi učinkovitosti, hemodinamski rezultati.....	623
Tabela 10: Predoperativne karakteristike testne in kontrolne skupine za AVR-skupino z visokim tveganjem.....	624
Tabela 11: Pogostost pojava neželenih dogodkov po naključni razporeditvi za AVR-skupino z visokim tveganjem	624
Tabela 12: Analiza neinferiornosti	625
Tabela 13: Objektivna analiza kriterijev za skupino zdravljenja	625
Tabela 14: Definicije	626

NAVODILA ZA UPORABO

POZOR: Zvezni zakon (ZDA) omejuje, da bi ta izdelek prodajali zdravniki oz. da bi se prodajal po naročilu zdravnikov.

1. OPIS PRIPOMOČKA

Protetična srčna zaklopka On-X® (Slika 1) je zasnovana kot dvolistna mehanska srčna zaklopka, sestavljena iz ustja in dveh lističev. Dovodno območje ustja ima razširjen dovod, zasnovan za zmanjšanje pretočne turbulence, odtočni rob pa je zasnovan iz varoval za lističe, ki slednje ščitijo, ko so v zaprtem položaju. Listi se vrtijo okrog zavihkov, nameščenih na notranjem obodu obroča ustja. V zaprtem položaju vsak list tvori nazivni kot 40° glede na ravnino ustja. V odprtem položaju ravnina vsakega lista tvori nazivni kot 90° glede na ravnino ustja. Potovalni lok listov je 50° do zaprtega položaja.

Ustje je narejeno iz grafitnega substrata, premazanega z ogljikom On-X®, pri katerem gre za čisto obliko pirolitičnega ogljika brez primesi. Listi so narejeni iz ogljika On-X®, ki se odlaga na grafitne substrate, impregnirane z 10 teža% volfram, kar zagotavlja nepropustnost radijskih žarkov.

Manšeta je narejena iz politetrafluoroetilske (PTFE) tkanine, pritrjene na ustje s titanovimi držalnimi obroči in 5-0 šivalnim materialom. Ta oblika pritrditve manšete na ustje omogoča vrtenje šivalne manšete in situ med implantacijo. Na manšeti so orientacijske oznake, ki omogočajo pravilno usmerjenost zaklopke.

Protetična srčna zaklopka On-X® je na voljo v 3 aortnih in 2 mitralnih konfiguracijah manšete. Vse aortne konfiguracije so na voljo v velikostih 19, 21, 23, 25 in 27/29 mm. Standardna mitralna manšeta je na voljo v velikostih 23, 25, 27/29 in 31/33, medtem ko je mitralna manšeta Conform-X® na voljo samo v velikosti 25/33.

Aortne zaklopke, velikosti 19 mm do 25 mm, so zasnovane za intrasupra-anularni položaj manšete, medtem ko so zaklopke velikosti 27/29 mm zasnovane za intra-anularni položaj manšete. Vse velikosti mitralnih zaklopk so zasnovane za supra-anularni položaj manšete.

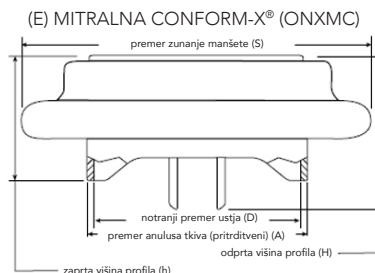
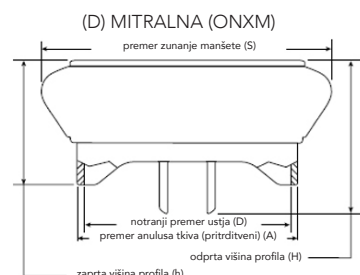
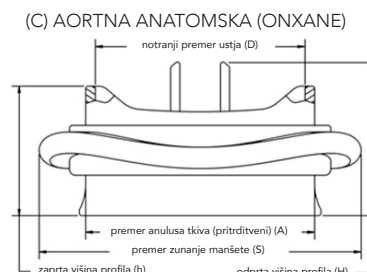
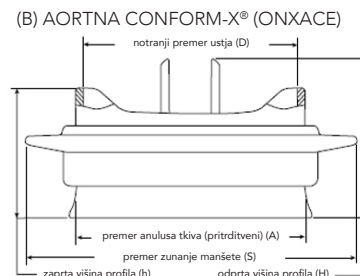
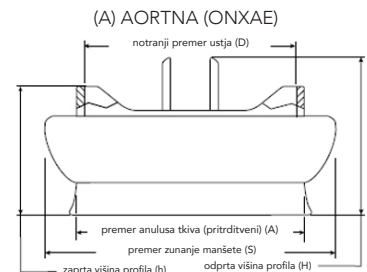
2. INDIKACIJE ZA UPORABO

Protetična srčna zaklopka On-X je indicirana za zamenjavo obolene, poškodovane ali nedelujoče naravne ali protetične srčne zaklopke na aortnem in mitralnem položaju.

3. KONTRAINDIKACIJE

Protetična srčna zaklopka On-X je kontraindicirana za bolnike, ki ne prenašajo antikoagulacijske terapije.

Slika 1: Aortni in mitralni profili
(Za ustrezne dimenzije glejte tabelo 1)



4. OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI

4.1 Opozorila

SAMO ZA ENKRATNO UPORABO.

NE uporabljajte protetične srčne zaklopke On-X, če:

- vam je proteza padla na tla, se poškodovala ali bila kako drugače zlorabljena;
- ji je potekel rok uporabe;
- je pečat, ki prikazuje nedovoljeno manipulacijo, zlomljen;
- se oznaka s serijsko številko ne ujema s serijsko številko na etiketi vsebnika.

NE vstavljajte katetra, kirurškega instrumenta ali transvenoznih kablov skozi protezo, ker lahko pride do insuficience zaklopke, poškodbe lističa, premestitve lističa in/ali ujetja katetra/instrumenta/kabla.

Protetične srčne zaklopke On-X ne ponovno sterilizirati.

4.2 Previdnostni ukrepi

S protezo ravnajte samo z instrumenti za protetično srčno zaklopko On-X podjetja On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Med izborom velikosti proteze uporabljajte samo pripomočke za določanje velikosti protetične srčne zaklopke On-X podjetja On-XLTI; drugi pripomočki lahko vodijo do napačnega izbora zaklopke.

Ne dotikajte se ogljikovih površin zaklopke z rokavicami ali s kovinskimi ali abrazivnimi instrumenti, ker lahko pride do poškodb na površini zaklopke, ki niso vidne s prostim očesom, lahko pa vodijo do pospešene strukturne okvare zaklopke, premika lista ali delujejo kot zametek za nastanek krvnega strdka.

Pazite, da ne poškodujete proteze zaradi izvajanja prekomerne sile na ustje ali liste zaklopke.

5. POTENCIALNI NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri uporabi protetičnih srčnih zaklopk (v abecednem redu), vključujejo, vendar niso omejeni na:

- angina
- srčna aritmija
- endokarditis
- zastoj srca
- hemoliza
- hemolitična anemija
- krvavitev
- miokardni infarkt
- zagozditev lista proteze (zagozdenje)
- nestrukturna okvara proteze
- panus proteze
- perivalvularno puščanje proteze

- regurgitacija proteze
- strukturna okvara proteze
- tromboza proteze
- kap
- tromboembolija

Obstaja možnost, da ti zapleti vodijo do:

- ponovna operacija
- odstranitev vsadka
- permanentne invalidnosti
- smrt

Mehanske protetične srčne zaklopke oddajajo zvoke, ki so povsem običajni med njihovim delovanjem med njihovim delovanjem. V nekaterih bolnikih so lahko ti zvoki moteči.

Tveganja pri ponovni uporabi

V skladu z EU-direktivo o medicinskih pripomočkih, 93/42/EGS, Dodatek I, odsek 13.6h, mora proizvajalec pripomočka pripraviti informacije o tveganjih, povezanih s ponovno uporabo pripomočka, predvidenega za enkratno uporabo. V ta namen je podana naslednja izjava:

Vsajena protetična srčna zaklopka On-X je zasnovana samo za enkratno uporabo. Pripomočka ne ponovno uporabljati. Poleg tveganj, navedenih v 5. poglavju, lahko ponovna uporaba povzroči zaplete med postopkom, vključno s poškodbo pripomočka, ogroženo biološko združljivost pripomočka in kontaminacijo pripomočka. Ponovna uporaba lahko vodi do okužbe, resne poškodbe ali smrti bolnika.

6. INDIVIDUALIZACIJA ZDRAVLJENJA

Antikoagulacija – Predpisati je treba ustrezno antikoagulacijsko ali antiokoagulacijsko/antitrombocitno terapijo. Antiokoagulacijski ali antiokoagulacijski/antitrombocitni režim je treba izbrati na osnovi specifičnih potreb bolnika in klinično situacijo.

Bolnikom z zaklopko On-X na položaju aortne zaklopke je treba predpisati dolgoročno antiokoagulacijsko terapijo z varfarinom, ki mora doseči mednarodni normalizirani kvocient (INR) 2,0 do 3,0 v prvih 3 mesecih po zamenjavi zaklopke, nato pa je treba INR zmanjšati na 1,5 do 2,0. Bolnikov z zaklopko On-X na mitralnem položaju zaklopke ali na več položajih zaklopk je treba po zamenjavi zaklopke predpisati trajno terapijo z INR od 2,5 do 3,5. Pri bolnikih z zaklopko On-X na katerem koli položaju zaklopke se prav tako priporoča uporaba dnevnega odmerka aspirina in sicer od 75 do 100 mg, če seveda ni nobenih kontraindikacij za uporabo aspirina.

Študije so pokazale, da stabilen nadzor INR-ja omogoča boljše klinične rezultate in da je treba bolnike redno spremljati. Za zagotovitev stabilnega nadzora INR-ja se priporoča spremljanje na domu.

6.1 Specifična populacija bolnikov

Varnost in učinkovitost protetične srčne zaklopke On-X pri naslednjih specifičnih populacijah ni bila dokazana, saj na tej populaciji ni bilo izvajanih študij:

- nosečnice;
- doječe matere;
- bolniki s kroničnim endokarditisom;
- bolniki, ki potrebujejo zamenjavo pljučnega korena.

7. POSVET Z BOLNIKOM

- Vsem bolnikom s protetičnimi zaklopkami, ki morajo na zobozdravstvene postopke ali druge postopke, pri katerih obstaja nevarnost bakterijskih okužb, je treba predpisati terapijo s profilaktičnim antibiotikom.
- Bolniki, ki potrebujejo antikoagulacijsko ali antikoagulacijsko/antitrombocitno terapijo.
- Bolnike je treba pozvati, da izpolnijo ID-kartico bolnika, priloženo zaklopki, in jo imajo vedno s seboj.

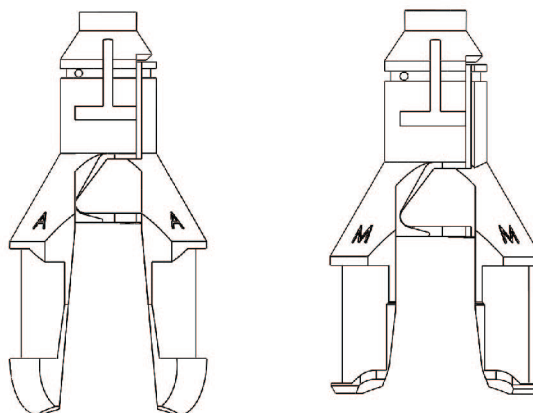
8. OBLIKA DOSTAVE

8.1 Razpoložljivi modeli in velikosti

Protetična srčna zaklopka On-X je na voljo v 3 aortnih in 2 mitralnih konfiguracijah manšete. Vse aortne konfiguracije so na voljo v velikostih 19, 21, 23, 25 in 27/29 mm. Standardna mitralna manšeta je na voljo v velikostih 23, 25, 27/29 in 31/33 mm, medtem ko je mitralna manšeta Conform-X na voljo samo v velikosti 25/33.

Aortne zaklopke, velikosti 19 mm do 25 mm, so zasnovane za intrasupra-anularni položaj manšete, medtem ko so zaklopke velikosti 27/29 mm zasnovane za intra-anularni položaj manšete. Vse velikosti mitralnih zaklopk so zasnovane za supra-anularni položaj manšete.

Slika 2: Držala za aortne in mitralne zaklopke
Podaljšano aortno držalo mitralno držalo



Specifikacije dimenzij in modelov za vse razpoložljive velikosti protetične srčne zaklopke On-X so prikazane v tabeli 1 in sliki 1. Simbol SZ mm na škatli, etiketah vsebnika in registrski kartici vsadka se nanaša na premer anulusa tkiva zaklopke v milimetrih.

8.2 Embalaža

Protetična srčna zaklopka On-X je dostavljena sterilna, pritrjena na držalo, v dvojno zatesnjenem plastičnem vsebniku. Embalaža je sestavljena iz naslednjih elementov:

- zunanja škatla
- bolnikova kartica
- plastični vsebnik zaklopke
- registrska kartica vsaditve
- plastično držalo zaklopke
- oznaka s serijsko številko zaklopke
- Navodila za uporabo (knjižica ali referenčna kartica spletne strani)

Tabela 1: Specifikacije zaklopke On-X (milimetri)

Označevalnik modela	Velikost/vrsta	Premer anulusa tkiva (pritrjitveni) (A)	Notranji premer ustja (D)	Premer zunanje manšete (S)	Višina profila (zaprt) (h)	Višina profila (odprt) (H)	Notranja površina ustja (mm ²)
ONXAE-19*	19 aortna	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 aortna	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 aortna	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 aortna	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 aortna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 aortna Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 aortna Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 aortna Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 aortna Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 aortna Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 aortna anatomska	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 aortna anatomska	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 aortna anatomska	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 aortna anatomska	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 aortna anatomska	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXME-23**	23 mitralna	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXME-25	25 mitralna	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXME-27/29	27/29 mitralna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXME-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

* Ni na voljo na vseh trgih ** Ni na voljo v ZDA

Za lokacijo izmerjenih dimenzij glejte sliko 1. Navedene vrednosti so nazivne znotraj tolerančnega območja.

Instrumenti za vsaditev protetične srčne zaklopke On-X so dostavljeni ločeno, **NESTERILNO** in jih je treba pred uporabo očistiti in sterilizirati, kot je opisano v poglavju 8.5.

8.3 Shranjevanje

Datum izteka sterilnosti protetične srčne zaklopke On-X je natisnjen na etiketi zunanje embalaže. Vzdrževati je treba ustrezen inventar, tako da se proteze, ki jim rok uporabe poteče prej, vsadijo pravočasno in se prepreči iztek roka uporabe. Za zaščito zaklopke je treba le-to hraniti v zunanji škatli do same uporabe. Okolje skladiščenja mora biti čisto, hladno in suho.

8.4 Dodatki

Protetična srčna zaklopka On-X je zasnovana samo za uporabo s instrumenti On-X podjetja On-XLTI. Instrumenti, ki so dostavljeni posebej, so na voljo kot komplet, ki zajema pripomočke za določanje velikosti, pripomočke za obračanje, ročaj za instrument in sondo za list. Instrumenti so predvideni za večkratno uporabo.

POZOR: Pripomočki za določanje velikosti in ročaji imajo kovinske predele, ki jih je mogoče upogibati. Ponavljajoče upogibanje teh kovinskih predelov lahko vodi do obrabe in loma. Da preprečite lom instrumenta med uporabo, je treba vsakič, preden ga upognete in po tem, pregledati, če je razpokan. Če opazite razpoke, je treba pripomoček za določanje velikosti in/ali držalo instrumenta zavreči in zamenjati. Za naročilo nadomestnih delov se obrnite na službo za stranke podjetja On-XLTI.

POZOR: Sonde listov in pripomočki za obračanje so gibki, vendar niso predvideni za upogibanje v trajno zvito stanje.

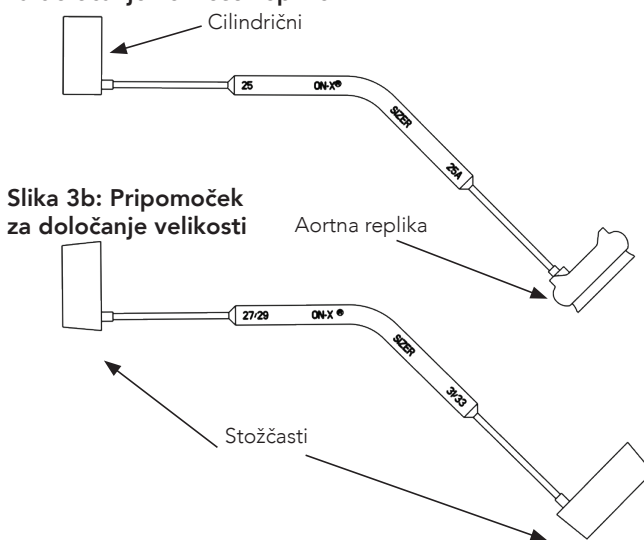
Pripomoček za določanje velikosti

Pripomoček za določanje velikosti se uporablja za merjenje posledičnega premera anulusa tkiva po pripravi anulusa za vsaditev. Pripomoček za določanje velikosti ima na vsakem koncu upogljiv ročaj. Pripomočki za določanje velikosti za cilindrični za velikosti zaklopk od 19 do 25 mm in stožčasti za zaklopke velikosti 27/29 mm in 31/33 mm (sliki 3a in 3b). Za lažji izbor pripomočka za določanje velikosti glejte tabelo 2.

Pripomočki za določitev velikosti replike

Pripomočki za določitev velikosti aortne replike za vse velikosti aortnih zaklopk (slika 3a). Izdelani so po modelu profila standardne aortne zaklopke On-X. Uporabljajo se po določanju velikosti za standardne manšete, manšete Conform-X in anatomske manšete za zagotovitev prileganja aortne zaklopke brez oviranja koronarnih arterij. Oblika pripomočkov za določitev velikosti aortne

Slika 3a: Pripomoček za določanje velikosti in pripomoček za določanje velikosti replike



Slika 3b: Pripomoček za določanje velikosti

Tabela 2: Izbor pripomočka za določanje velikosti

Velikost	Vrsta zaklopke	Izbira pripomočka za določanje velikosti		Položaj manšete
		Vrsta pripomočka za določanje velikosti	Uporabite pripomoček za določanje velikosti replike	
19	Aortna	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
21	Aortna	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
23	Aortna	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
25	Aortna	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
27/29	Aortna	Stožčasti	DA	Intra-anularni
19*	Aortna Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
21*	Aortna Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
23*	Aortna Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
25*	Aortna Conform-X	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
27/29*	Aortna Conform-X	Stožčasti	DA	Intra-anularni
19*	Aortna anatomska	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
21*	Aortna anatomska	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
23*	Aortna anatomska	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
25*	Aortna anatomska	Cilindrični	DA	Intrasupra-anularni
27/29*	Aortna anatomska	Stožčasti	DA	Intra-anularni
23*	Mitralna	Cilindrični	NE	Supra-anularni
25	Mitralna	Cilindrični	NE	Supra-anularni
27/29	Mitralna	Stožčasti	NE	Supra-anularni
31/33	Mitralna	Stožčasti	NE	Supra-anularni
25/33	Mitralna Conform-X	Cilindrični ali stožčasti	NE	Supra-anularni

*Ni na voljo na vseh trgih

replike velikosti 19 do 25 je predvidena za posnemanje supra-anularne postavitve obroča zaklopke. Pripomoček za določitev velikosti aortne replike velikosti 27/29 je predviden za posnemanje intra-anularne postavitve.

Ročaj instrumenta

Ročaj instrumenta (slika 4) pomaga pri držanju zaklopke ali pripomočka za obračanje med operacijo. Ročaj instrumenta je sestavljen iz držala, upogibljivega ročaja in konice.

Pripomoček za obračanje

Pripomoček za obračanje zaklopke (slika 5) se uporablja za obračanje in situ zaklopke, uporablja pa se lahko tudi za preverjanje mobilnosti lista. Pripomoček za obračanje zaklopke ima plastično glavo s centralno nameščeno sondo za list in pritrjen ročaj.

Pripomoček za obračanje zaklopke se lahko uporablja s pritrjenim ročajem ali brez. Za pritržitev pripomočka za obračanje na ročaj instrumenta vstavite konico ročaja instrumenta neposredno v režo na koncu ročaja pripomočka za obračanje. Ta se bo zaskočil, ko boste nanj rahlo pritisnili.

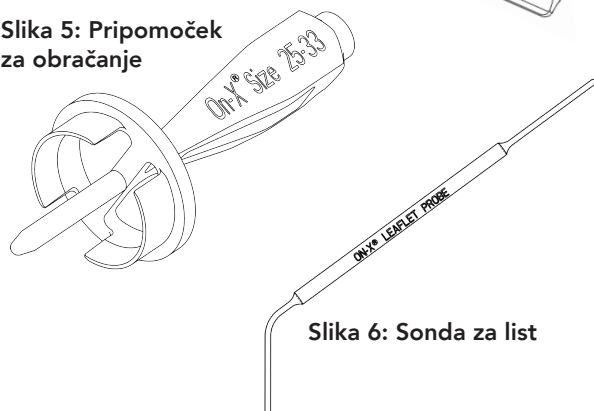
Sonda za list

Sonda za list (slika 6) je gibka palica z ojačanimi konci. Sonda za list se lahko uporablja za nežno premikanje listov pri preverjanju, ali se listi nemoteno odpirajo in zapirajo.

Slika 4: Ročaj instrumenta



Slika 5: Pripomoček za obračanje



Slika 6: Sonda za list

8.5 Čiščenje in sterilizacija dodatkov

Instrumenti za vsaditev protetične srčne zaklopke On-X so dostavljeni ločeno, NESTERILNO in jih je treba pred uporabo očistiti in sterilizirati. Uporabiti je treba standardne bolnišnične postopke za čiščenje kirurških instrumentov. Opomba: kovinski instrumenti so iz titana. Plastični instrumenti so iz polifenilsulfona. Materiali, uporabljeni v teh instrumentih, so primerni za parno

sterilizacijo in parno sterilizacijo z bliskanjem.

OPOZORILO: Ti instrumenti NISO dostavljeni sterilni. Pred vsako uporabo jih je treba ustrezno očistiti in sterilizirati.

OPOZORILO: Instrumentov NE sterilizirajte z nobeno drugo metodo sterilizacije razen s paro. Lahko se namreč poškodujejo.

OPOZORILO: Pripomoček za obračanje zaklopke je treba po uporabi in pred čiščenjem odstraniti z ročaja. Pri tem je potrebna večja sila, kot pri vstavljanju pripomočka na ročaj.

9. NAVODILA ZA UPORABO

OPOZORILO: NE uporabljajte protetične srčne zaklopke On-X, če:

- vam je proteza padla na tla, se poškodovala ali bila kako drugače zlorabljena;
- ji je potekel rok uporabe;
- je pečat, ki prikazuje nedovoljeno manipulacijo, zlomljen;
- se oznaka s serijsko številko ne ujema s serijsko številko na etiketi vsebnika.

9.1 Usposabljanje zdravnika

Za vsaditev protetične srčne zaklopke On-X posebno usposabljanje ni potrebno. Tehnike za vsaditev te proteze so podobne tistim, uporabljenim za katero koli mehansko protezo srčne zaklopke.

9.2 Sterilizacija in ponovna sterilizacija

Protetična srčna zaklopka On-X je ob dostavi sterilna. Če je rok sterilnosti potekel ali pa se po odstranitvi iz zunanje škatle izkaže, da je vsebnik zaklopke poškodovan ali sterilna prepreka zlomljena, zaklopke ne uporabljati. Pokličite servisno službo podjetja On-XLTI in se dogovorite za vračilo zaklopke in naročilo nadomestne.

OPOZORILO: Če med operacijo zaklopko vzamete iz vsebnika in je ne uporabite, je ne smete ponovno zapakirati ali sterilizirati. V tej situaciji je treba zaklopko vrniti podjetju On-XLTI. Pred vračilom se za informacije obrnite na servisno službo podjetja.

OPOZORILO: Protetične srčne zaklopke On-X ne ponovno sterilizirati.

9.3 Navodila za ravnanje in pripravo

POZOR: S protezo ravnajte samo z instrumenti za protetično srčno zaklopko On-X podjetja On-XLTI. Med izborom velikosti proteze uporabljajte samo pripomočke za določanje velikosti protetične srčne zaklopke On-X podjetja On-XLTI; drugi pripomočki lahko vodijo do napačnega izbora zaklopke.

POZOR: Ne dotikajte se ogljikovih površin zaklopke z rokavicami ali s kovinskimi ali abrazivnimi instrumenti, ker lahko pride do poškodb na površini zaklopke, ki niso vidne s prostim očesom, lahko pa vodijo do pospešene strukturne okvare zaklopke, premika lista ali delujejo kot zametek za nastanek krvnega strdka.

POZOR: Pazite, da ne poškodujete proteze zaradi izvajanja prekomerne sile na ustje ali liste zaklopke.

Instrumentarka

1. Preverite rok uporabe na zunanji škatli.

OPOZORILO: NE uporabljajte protetične srčne zaklopke On-X, če ji je potekel rok uporabe. Če zaklopka ni bila uporabljena, ima nepoškodovan plastični vmesnik, rok uporabe pa ji je potekel, jo je treba vrniti podjetju On-XLTI.

2. Vzemite vsebnik z zaklopko in priložena navodila iz zunanje škatle. Preglejte vsebnik, da ni poškodovan.

OPOZORILO: Protetične srčne zaklopke On-X NE uporabljajte, če vam je padla na tla, je poškodovana ali ravnanje z njo ni bilo pravilno. Če odkrijete kakršne koli poškodbe, uporabite drugo zaklopko in se s servisno službo podjetja On-XLTI dogovorite za vračilo poškodovane.

3. Izpolnite registrsko kartico vsadka, kolikor to omogočajo lokalni zakoni, in jo čim prej vrnite podjetju On-XLTI. Tako lahko bolnika vnesemo v našo zbirko podatkov, kar je lahko pomembno za prihodnja obvestila glede zaklopke. Registrsko kartico bolnika dajte bolniku ali pa jo priložite v njegovo kartoteko.

4. Odprite zunanji vsebnik.

Odvijte zunanji pokrov: Pokrov obračajte v levo, dokler se ne zaustavi, nato pa ga dvignite z vsebnika (slika 7a).

Oblika embalaže za pokrov Peel-off Tyvek®: Primite za kot jezička na pokrovu in ga povlecite proti sredini vsebnika (slika 8a). Vlecite, dokler pokrova povsem ne odstranite.

5. Operacijska sestra lahko vzame sterilni notranji vsebnik iz zunanjega vsebnika, tako da nežno dvigne za jeziček, pritrjen na vrhu notranjega vsebnika (slika 7b ali 8b). Notranji vsebnik lahko nato položi na pladenj za instrumente. Alternativno lahko notranji vsebnik položi v sterilno polje tako, da nežno obrnete zunanji vsebnik tik nad sterilnim poljem (slika 7c ali 8c) da notranji vsebnik zdrsi ven na sterilno polje.

Operacijska sestra/kirurg:

1. Preverite varnostno tesnilo notranjega vsebnika, da ni poškodovano.

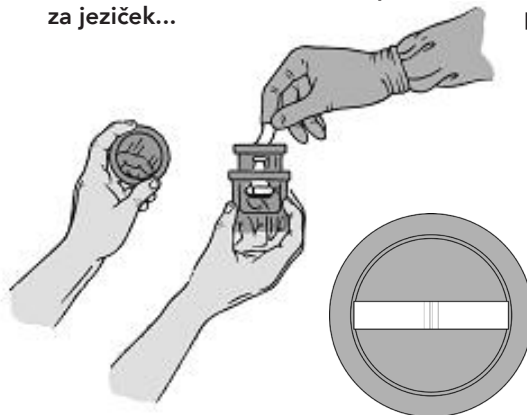
OPOZORILO: NE uporabljajte protetične srčne zaklopke On-X, če je varnostno tesnilo zlomljeno. Če je varnostno tesnilo zlomljeno, uporabite drugo zaklopko in se s servisno službo podjetja On-XLTI dogovorite za vračilo poškodovane.

Navojni pokrov

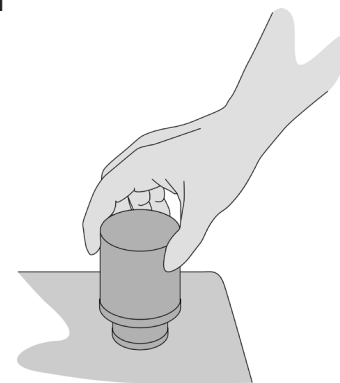
Slika 7a. Navojni zunanji pokrov



Slika 7b. Odstranite tako, da povlečete za jeziček...



Slika 7c. ...ali obrnite na sterilnem polju

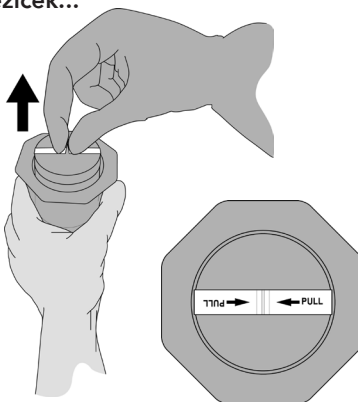


Pokrov za odlepit

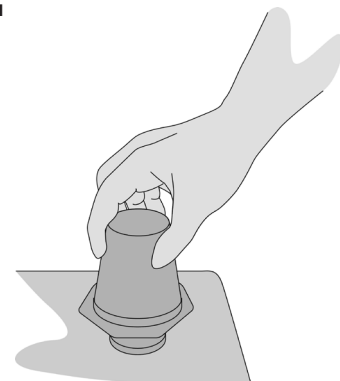
Slika 8a. Zunanji pokrov za odlepit



Slika 8b. Odstranite tako, da povlečete za jeziček...



Slika 8c. ...ali obrnite na sterilnem polju

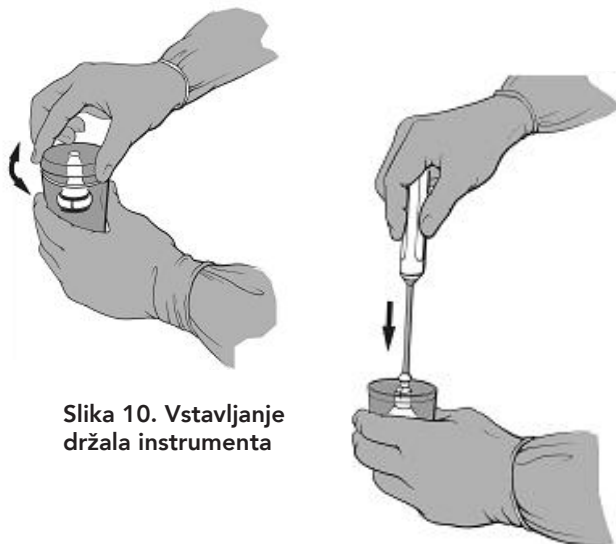


2. Odprite notranji vsebnik, tako da nežno zavrtite pokrov in zlomite varnostna tesnila (slika 9), nato pa dvignite pokrov.
3. Potisnite konico ročaja instrumenta v režo na držalu za instrument, dokler se čvrsto ne zaskoči (slika 10). Nežno dvignite zaklopko iz vsebnika in potisnite držalno ploščo z držala.

Previdno primite manšeto z rokavico ter rahlo stisnite in nežno zavrtite ročaj instrumenta v poljubno smer. Zaklopka bi se morala dati enostavno obračati v manšeti. Po koncu preverjanja vrtenja zaklopke le-to zaustavite tako, da bo orientacijska oznaka poravnana z osjo vrtenja.

OPOZORILO: Ne uporabljajte protetične srčne zaklopke On-X, če je ni mogoče enostavno obračati. V tem primeru uporabite drugo zaklopko in se s servisno službo podjetja On-XLTI dogovorite za vračilo poškodovane.

Slika 9. Odpiranje notranjega vsebnika



Slika 10. Vstavljanje držala instrumenta

4. Primerjajte oznako s serijsko številko z etiketo na zunanjem vsebniku.

OPOZORILO: NE uporabljajte protetične srčne zaklopke On-X, če se oznaka s serijsko številko ne ujema z etiketo na vsrbniku. V tem primeru uporabite drugo zaklopko in se s servisno službo podjetja On-XLTI dogovorite za vračilo poškodovane.
5. Oznako s serijsko številko odstranite tako, da prerežete šiv, s katerim je pritrjena na zaklopko. Če želite, lahko oznako, po tem, ko jo odstranite, uporabite za preverjanje sterilnosti s standardnimi tehnikami.
6. Zaklopka je sedaj pripravljen za vsaditev. Za lažjo namestitvev med vsaditvijo je mogoče ročaj držala za instrument upogniti in sicer tako, da primete za konca držala in ročaja ter ju upognete. Ne prijemajte za zaklopko.

OPOZORILO: Zaklopke NE uporabljajte kot vzvod pri upogibanju ročaja instrumenta. Lahko se namreč poškoduje in vodi do mehanskih okvar.

9.4 Vsaditev pripomočka

OPOZORILO: Vse pripomočke in instrumente je treba pred uporabo očistiti in sterilizirati v skladu z navodili instrumenta.

Določanje velikosti

Pri določanju velikosti anulusa uporabljajte samo pripomočke za določanje velikosti protetičnih srčnih zaklopk On-X. Pripomočki za določanje velikosti imajo cilindrične, stožčaste in aorti podobne konce. Za lažji izbor pripomočka za določanje velikosti glejte tabelo 2.

Cilindrični pripomočki za določanje velikosti so primerni za velikosti zaklopk od 19 do 25 mm, stožčasti pa za velikosti zaklopk 27/29 mm in 31/33 mm. Ti dve vrsti pripomočkov za določanje velikosti se lahko uporabljata tako za aortne kot tudi za mitralne zaklopke.

Zaklopka je pravilne velikosti tedaj, ko se pripomoček za določanje velikosti udobno, ne tesno, prilega anulusu. Ko zagotovite udobno prileganje, vam identifikacija na pripomočku za določanje velikosti prikazuje ustrezno velikost zaklopke. Mitralne protetične srčne zaklopke On-X Conform-X se lahko uporabljajo, če se udobno prilegajo ali med velikostma 25 in 33.

Pripomočki za določitev velikosti aortne replike za vse velikosti aortnih zaklopk. Za aortne zaklopke od 19 mm do 25 mm se pripomočki za določitev velikosti aortne replike uporabljajo za preverjanje pravilne namestitve aortne zaklopke v anulusu ter nemoteno prehodnost koronarnih arterij. Aortne zaklopke velikosti 19 mm do 25 mm s standardno manšeto, manšeto Conform-X in anatomsko manšeto so zasnovane za prileganje v anulus ob vsaditvi, pri čemer mora izpostavljen ogljeni rob sloneti v anulusu, manšeta pa mora biti intra-supra anularno (slika 11).

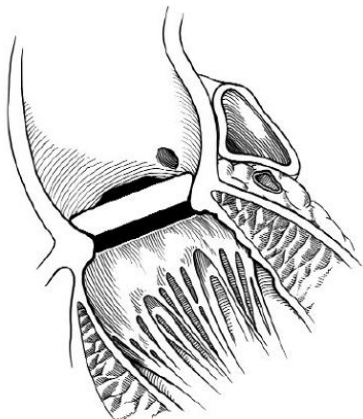
OPOZORILO: NE prilagajajte velikosti manšete, velike 19 mm, skozi 25-milimetrsko aortno zaklopko, da bi jo namestili v anulus.

Aortne zaklopke velikosti 27/29 mm s standardno manšeto, manšeto Conform-X in anatomsko manšeto so zasnovane za namestitvev na intra-anularni položaj, za posnemanje te postavitve pa imajo ponarejen pripomoček za urejanje velikosti.

Vse mitralne zaklopke, vključno z mitralno protetično srčno zaklopko On-X Conform-X, so zasnovane za namestitvev na supra-anularni položaj (slika 12).

POZOR: Pazite, da ne izberete prevelike velikosti zaklopke, ker lahko to vodi do motenj pri delovanju zaklopke.

Slika 11. S pripomočki za določitev velikosti aortne replike preverite aortno zaklopko



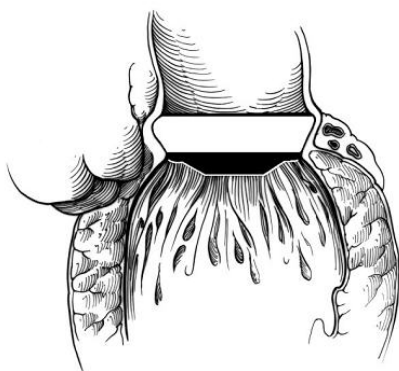
9.5 Tehnike šivanja

Tehnike šivanja se razlikujejo glede na preference kirurga in stanje bolnika. Aortna zaklopka je zasnovana tako, da anulus tkiva meji na rob ustja. Kot nekak splošen sporazum med kirurgi velja, da tehnika šivanja z nezavihanim prekinjenim šivom vzmetnice z ali brez zastavite omogoča najboljšo skladnost anulusa zaklopke z zunanjo površino roba.

Mitralne zaklopke so bile v glavnem vsajene s tehniko šiva vzmetnice z zastavico ali brez, čeprav so bile uspešno uporabljene tudi tehnike šivanja z nezavihanim in neprekinjenim šivom.

POZOR: Pri nameščanju zaklopke zagotovite, da material za šivanje ali anatomske strukture ne ovirajo gibanja lista. Sposobnost obračanje zaklopke je lahko v pomoč pri izogibanju neobičajni preostali patologiji, ki bi lahko ovirala gibanje lista.

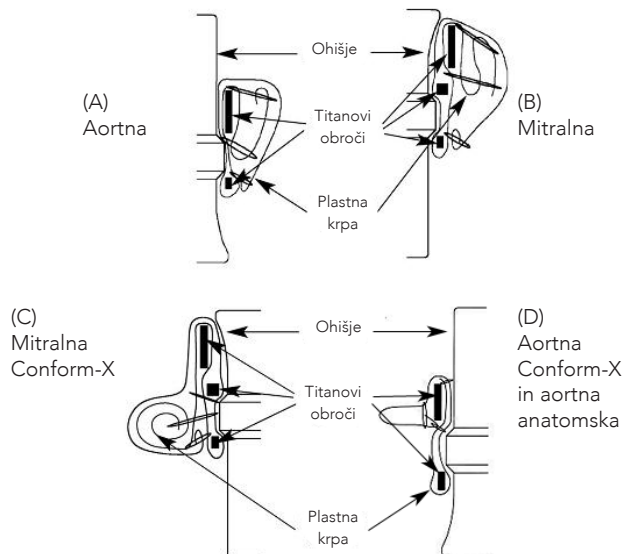
Slika 12. Supra-anularna namestitev zaklopke



Šive je treba napeljati skozi središče manšete. Tako ostane manšeta prilagodljiva in skladna z anulusom. Prav tako ta način šivanja preprečuje, da bi šivalna igla prišla v stik s titanovimi obroči v manšeti (slika 13). Kot pomoč pri postavitvi šiva se lahko uporabljajo orientacijske oznake na manšeti.

POZOR: Pri anatomske manšeti se morajo šivi na zaklopki ujemati s tremi orientacijskimi oznakami na manšeti.

Slika 13. Presečišča manšet

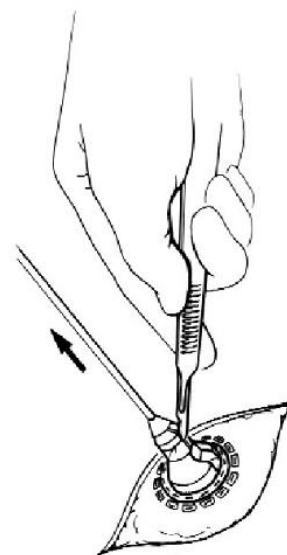


Ko so vsi šivi na svojem mestu, je treba zaklopko potisniti v anulus in šive zašiti. Pri aortnih zaklopkah je priporočljivo, da prve 3 vozle zavežete na enaki medsebojni razdalji in na sredini med šivi, da stabilizirate zaklopko v anulusu. Držalo odstranite z zaklopke tako, da previdno odrežete pritrdilni šiv, kot je prikazano na sliki 14, nato pa nežno dvignete držalo zaklopke z ročajem iz zaklopke.

OPOZORILO: Ko držalo zaklopke enkrat odstranite, ga NE poskušajte ponovno vstaviti v zaklopko. Aortne in mitralne zaklopke uporabljajo enosmerna držala za zaklopke, specifična za vsako vrsto zaklopke. (Slika 2.)

POZOR: Pritrditvene šive je treba odrezati, da preprečite morebitne motnje pri premikanju lista.

Slika 14. Odstranjevanje držala zaklopke



9.6 Ocena gibanja lista in vrtenje zaklopke

Preizkušanje gibanja lista

Ko zaklopko namestite, je treba preveriti, ali se listi lahko prosto premikajo. To naredite s pomočjo sonde za obračanje zaklopke ali sonde za list in nežno premikate liste ter preverite, ali se nemoteno odpirajo in zapirajo.

OPOZORILO: Gibanje lista preizkušajte samo s sondo za list On-XLTI On-X ali ko je na koncu pripomočka za obračanje zaklopke nameščena sonda za list.

Vrtenje

Če se listi ne premikajo prosto, nežno zavrtite zaklopko v poljubno smer, dokler ne doseže lege, kjer premikanje listov ni ovirano.

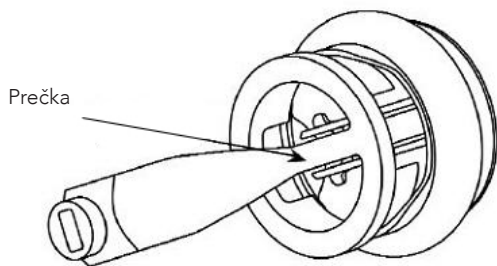
POZOR: Zaklopke ne skušajte obračati, če pri tem naletite na občuten upor. Navor, potreben za zasuk zaklopke in situ, mora biti približno enak tistemu, ki je potreben za poskusni zasuk pred vsaditvijo. Če je za zasuk potreben občutno večji navor, prenehajte z obračanjem zaklopke. Če je ventil treba zavrteti, vendar to ni mogoče, jo odstranite.

Pripomoček za obračanje zaklopke se lahko uporablja s pritrjenim ročajem ali brez. Po potrebi pritrдите ročaj instrumenta na pripomoček za obračanje tako, da vstavite konico ročaja v režo na koncu ročaja pripomočka, dokler čvrsto ne zaskoči.

OPOZORILO: Za obračanje zaklopke in situ uporabljajte samo pripomoček za obračanje On-XLTI On-X. Uporabljajte samo ustrezen velik pripomoček za obračanje. Uporaba napačne velikosti pripomočka za obračanje lahko poškoduje zaklopko.

Ko je sonda lista s pripomočkom za obračanje med listi in prečko, poravnana z vrtljivo osjo lista zaklopke, previdno vstavljajte pripomoček za vrtenje zaklopke, dokler ne bo zaklopka enostavno padla na svoje mesto (slika 15).

Slika 15. Vstavite pripomoček za obračanje zaklopke



POZOR: Pri vstavljanju pripomočka za obračanje se ne sme čutiti upor. Če naletite na upor, prenehajte, izvlecite pripomoček, ga poravnajte in nato ponovno poskusite vstaviti.

Po zasuku ponovno preverite premikanje lista. Če ni mogoče doseči prostega premikanja lista, odstranite zaklopko.

Navodila za uporabo protetične srčne zaklopke On-X®

9.7 Usmerjenost zaklopke

Aortna:

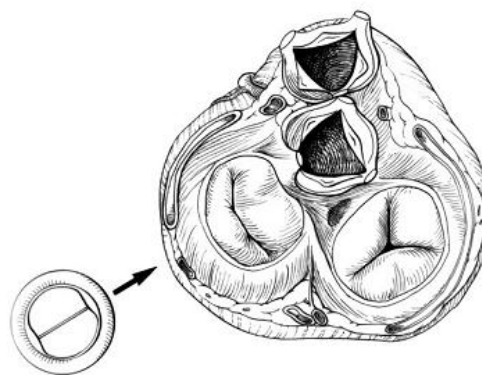
Na osnovi kliničnih študij ne obstaja prednostna usmerjenost za aortne protetične srčne zaklopke On-X s standardno manšeto, manšeto Conform-X ali anatomsko manšeto.

POZOR: Ko je zaklopka vsajena, vizualno preverite, da pri koronarnem ustju ni potencialnih motenj.

Mitralna:

Literatura predlaga, da vrtljivo os mitralne zaklopke namestite v nasprotju z anatomskim položajem. Glejte sliko 16.

Slika 16. Vrtljiva os mitralne zaklopke, nameščena v nasprotju z anatomskim položajem




Mitralna standardna in Conform-X

10. POOPERATIVNE INFORMACIJE

10.1 Združljivost z magnetno-rezonančnim slikanjem (MRI)

*Opomba: Naslednji izsledki za MRI-slikanje se nanašajo na vse velikosti protetične srčne zaklopke On-X in konfiguracije manšete.

Pogojno varno za MR:  Protetična srčna zaklopka On-X, proteza mitralne srčne zaklopke Conform-X, velikost 25-33*, je bila označena kot pogojno varna za MR v skladu s terminologijo, specificirano v Ameriškem združenju za testiranje in materiale (ASTM) International, oznaka: F2503-08. Standardna praksa za označevanje medicinskih pripomočkov in drugih elementov za varnost v magnetno-rezonančnem okolju. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Neklinično testiranje je pokazalo, da je proteza mitralne srčne zaklopke On-X Conform-X, velikost 25-33, pogojno varna za MR. Bolnika s tem vsajenim pripomočkom je mogoče takoj po vsaditvi varno slikati pod naslednjimi pogoji:

Statično magnetno polje:

- statično magnetno polje z jakostjo 3 tesla ali manj
- največje prostorsko gradientno magnetno polje 720-Gauss/cm ali manj

Segrevanje, povezano z MRI:

Med nekliničnimi testi se je protetična srčna zaklopka On-X, proteza mitralne srčne zaklopke Conform-X, velikost 25-33, med MRI-slikanjem, ki je trajalo 15 min (t. j. na zaporedje impulzov) v MR-sistemu 3-Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, programska oprema 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) segrela za naslednjo vrednost:

največja temperaturna sprememba +1,6 °C

Tako so preizkusi s segrevanjem pri MRI-slikanju s protezo mitralne srčne zaklopke On-X Conform-X, velikost 25-33, v sistemu 3-Tesla in ob uporabi oddajne/sprejemne RF-telesne tuljave z MR-sistemske poročanim SAR-om celega telesa 2,9 W/kg (t. j. povezano s kalorimetrično izmerjeno povprečno vrednostjo celega telesa 2,7 W/kg) pokazali, da je bilo največje segrevanje v teh specifičnih pogojih enako ali manjše od +1,6 °C.

Informacije o artefaktih:

Kakovost MR-slike je lahko slabša, če je območje zanimanja na povsem enakem območju ali blizu položaja proteze mitralne srčne zaklopke On-X Conform-X, velikosti 25-33. Zato bo morda treba optimizirati parametre za MR-slikanje, da izravnate prisotnost tega pripomočka.

Zaporedje impulzov	Velikost izpada signala (mm ²)	Usmerjenost ravnine
T1-SE	1.090	Vzporedno
T1-SE	686	Navpično
GRE	1.478	Vzporedno
GRE	1.014	Navpično

10.2 Vrnjeno blago

Za vračilo katerega koli izdelka je treba pridobiti predhodno dovoljenje od službe za stranke On-XLTI. Za vsa vprašanja glede zaklopke ali dovoljenja za vračilo se obrnite na službo za stranke.

Licencirano pod št. ameriških patentov. 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; serijska št. 09/010,449 dovoljena, serijska št. 09/224,816 dovoljena; druga dovoljenja in patenti so v pridobivanju.

11. INFORMACIJE ZA BOLNIKA**11.1 Registracija bolnika**

V vsakem pakiranju zaklopke sta priloženi bolnikova kartica in registrska kartica za vsadek. On-XLTI zahteva, da takoj izpolnite registrsko kartico vsadka in kopijo pošljete službi za stranke On-XLTI. Pri več vsajenih zaklopkah je treba za vsako izpolniti svojo kartico. On-XLTI bo te podatke uporabljaj za obveščanje ter dopolnjevanje inventarja v bolnišnicah. Vsi podatki o bolnikih se obravnavajo strogo zaupno, izdaja identifikacijskih podatkov bolnika se lahko zavrne, če to dovoljuje zakon.

11.2 Bolnikova kartica

Protezi je priložena bolnikova kartica. Bolnike je treba pozvati, da izpolnijo kartico in jo imajo vedno s seboj.

11.3 Knjižica z informacijami za bolnika

On-XLTI je pripravil knjižico z informacijami za bolnika, ki jo lahko zdravnik po lastni želji izroči bolniku pred odpustom. Kopije te knjižice so na voljo po naročilu pri prodajnem zastopniku podjetja On-XLTI.

12. GARANCIJE

Zaradi prej naštetih zapletov, ki se lahko pojavijo pri uporabi katere koli protetične srčne zaklopke, ter možnosti prav tako prej naštetih poškodb in škode, ki se lahko pojavijo pred, med ali po vsaditvi, podjetje On-XLTI jamči samo, da je izdelek v skladu s standardnimi specifikacijami podjetja On-XLTI. Podjetje On-XLTI ne daje nobenih drugih jamstev glede delovanja izdelka med uporabo in ne prevzema nobene odgovornosti za rezultate uporabe tega izdelka. Celotno tveganje za uporabo izdelka nosi kupec. Podjetje On-XLTI prav tako zavrača vse ostale garancije glede izdelka, izrecne ali implicirane, vključno, vendar ne omejeno na tiste, ki se nanašajo na tržnost izdelka ali primernost izdelka za določeno uporabo. Podjetje On-XLTI ne prevzema odgovornosti za kakršno koli neposredno, posredno, posledično ali nezgodno izgubo, škodo ali stroške, nastale v povezavi z uporabo izdelka. Nobena oseba nima pooblastila za spremembo katerih od tukaj navedenih pogojev ali za obvezo podjetja On-XLTI h kakršnim koli dodatnim odgovornostim ali jamstvom v povezavi z uporabo izdelka.

PRILOGA A

Kliknične informacije, ki jih zahteva FDA (ZDA)

1. NEŽELENI UČINKI

V evropski predprodajni študiji je bilo vsajenih skupno 184 aortnih protetičnih srčnih zaklopk On-X v 184 bolnikov v 11 centrih. Povprečni kontrolni pregled je bil po 2,2 leti (razpon 0 do 4,0 let) s 411,8 kontrolnih pregledov. Na mitralni položaj je bilo vsajenih 229 zaklopk v 229 bolnikov v 16 centrih. Povprečni kontrolni pregled za mitralno zaklopko je bil 1,8 let (razpon 0 do 4,5 let) s 417,9 kontrolnih pregledov.

Pri bolnikih z aortno zaklopko je bilo med študijo zabeleženih 7 smrtnih primerov, pri 2 od teh je bila smrt povezana z zaklopko. Vzroka za smrti, povezani z aortno zaklopko, sta bila zgodnja tromboembolija (1 bolnika) in nenadna smrt brez razlage (1 bolnik). Pri bolnikih z mitralno zaklopko je bilo med študijo zabeleženih 18 smrtnih primerov, pri 3 od teh je bila smrt povezana z zaklopko. Vzroka za smrti, povezani z mitralno zaklopko, sta bila nenadzorovana krvavitev (1 bolnika) in nenadna smrt brez razlage (2 bolnika).

1.1 Opaženi neželeni učinki

V klinični študiji so poročali o neželenih učinkih, ki so prikazani v tabelah 3 in 4.

2. KLINIČNE ŠTUDIJE

2.1 Predprodajna klinična preizkušanja

Predprodajna klinična preizkušanja za protetično srčno zaklopko On-X so bila zasnovana za preučevanje varnosti in učinkovitosti zaklopke pri zamenjavi aortne in mitralne zaklopke. Med leti 1996 in 2000 so v 11 centrih pri nenaključni študiji s predoperativnimi kontrolami sodelovali bolniki, ki so potrebovali izolirano zamenjavo aortne srčne zaklopke. Med leti 1996 in 2001 so v 16 centrih pri nenaključni študiji s predoperativnimi kontrolami sodelovali bolniki, ki so potrebovali izolirano zamenjavo mitralne srčne zaklopke.

V aortni skupini je bilo 184 bolnikov (121 moških, 63 žensk), starih od 20 do 80 let (povprečje 60,2 leti). Skupno je bilo spremljanih 411,8 kontrolnih pregledov s povprečjem na 2,2 leti (SD = 0,8 let, razpon = 0 do 4,0 leta). V mitralni skupini je bilo 229 bolnikov (86 moških, 143 žensk), starih od 21 do 78 let (povprečje 59,2 leti). Skupno je bilo spremljanih 417,9 kontrolnih pregledov s povprečjem na 1,8 leti (SD = 1,3 let, razpon = 0 do 4,5 leta). V tabelah 5 in 6 so predstavljeni demografski predoperativni in operativni podatki bolnikov. V 1. grafu je prikazano število bolnikov z vsajeno zaklopko v primerjavi s spremljanjem. V tabeli 7 so predstavljene informacije o vsadku po velikosti zaklopke, vključno z bolniki z vsajenimi vsadki in številom kontrolnih

pregledov.

Varnostne končne točke, zajete v študijah, so bili zapleti; za potrditev odsotnosti ali prisotnosti določenih zapletov so bile uporabljene krvne analize. Varnostni rezultati so v tabelah 3 in 4. Končne točke učinkovitosti so bile ocena NYHA (Newyorško združenje za srce) in ehokardiografske ocene. NYHA in krvni podatki so bili pridobljeni pred operacijo, med njo in po njej v intervalih 3 do 6 mesecev, po enem letu in nato letno. Hemodinamski podatki so bili pridobljeni ob odpustu in po enem letu. V tabelah 8 in 9 so predstavljeni ti rezultati učinkovitosti.

2.2 Poprodajna študija nižjega antikoagulacijskega cilja

Prospektivna, naključna antikoagulacijska klinična študija On-X (PROACT) je bila oblikovana zato, da bi se ocenilo, ali je varno in učinkovito zdraviti bolnike z vsajeno protetično srčno zaklopko On-X z manj agresivno antikoagulacijsko terapijo od tiste, ki jo trenutno priporočajo smernice Ameriškega kolegija za kardiologijo/Ameriškega združenja za srce (ACC/AHA) ali Ameriškega združenja torakalnih zdravnikov (ACCP) za bolnike, ki so prejeli dvolistno mehansko zaklopko. Prva skupina, ki je opravila prijavo in analizo, je bila uporabljena za primerjavo standardne antikoagulacijske terapije s ciljem mednarodnega normaliziranega kvocienta (INR) 1,5 do 2,0 pri bolnikih z visokim tveganjem, ki potrebujejo zamenjavo aortne zaklopke (AVR).

Oblika študije in izbor bolnikov

AVR-del z visokim tveganjem v študiji PROACT je bilo prospektivno, naključno, razkrito, nadzorovano klinično preskušanje, ki je primerjalo izide po AVR z zaklopko On-X. Šlo je za multicentrično klinično preskušanje, ki je potekalo v 36 centrih v Severni Ameriki, med katerimi jih je bilo 35 v ZDA, 1 pa v Kanadi. V tej skupini za AVR pri bolnikih z visokim tveganjem za trombozo in tromboembolijo zaklopke je sodelovalo 425 bolnikov. Prijave za skupino za AVR z visokim tveganjem so se začele junija 2006, končale pa oktobra 2009. Za to poročilo so nam bili na voljo kontrolni podatki do 1. septembra 2014. Primarne kontrolne točke so bile število pojavov tromboz zaklopke, tromboembolije, krvavenja, ponovne operacije, odstranitve vsadka in smrtnih primerov zaradi vseh ostalih vzrokov kot tudi zaradi zaklopke, kot je določeno v smernicah za študije zaklopk Združenja torakalnih kirurgov/Ameriškega združenja za torakalno kirurgijo (STS/AATS). Neinferiornost med tema 2 skupinama bi se naj ocenila s skupkom števila pojavov tromboz zaklopke, tromboembolije in krvavitev ter 1,5-odstotno neinferiorno mejo (absolutna). Ocena velikosti vzorca je bila določena z 1-stranskim proporcionalnim testom z napako tipa I 0,05 in 80-odstotno močjo za preskušanje hipoteze neinferiornosti.

Kriteriji za vključitev bolnika

Kriteriji za vključitev bolnika so bili naslednji:

1. Bolniki s klinično indikacijo izoliranega AVR.
2. Bolniki z naslednjimi stanji, zaradi katerih je bolnik uvrščen v skupino "visokega tveganja": kronična atrialna fibrilacija, frakcija iztiskanja levega ventrikla < 30 %, povečan levi preddvor > 50 mm v premeru, spontani ehokardiografski kontrasti v levem preddvoru, lastnosti žilne patologije, nevrološki dogodki, hiperkoagulabilnost (opredeljeno spodaj), anevrizma levega ali desnega ventrikla, pomanjkanje odziva trombocitov na aspirin ali klopidogrel ter ženske, ki prejemajo močno terapijo za nadomestilo estrogena.
3. Dovoljena je bila istočasna srčna kirurgija, vključno z obvodom koronarne arterije, popravilom mitralne ali trikuspidalne zaklopke, zamenjavo ascendentne aorte in labirintni postopek.
4. Odrasli bolniki (stari najmanj 18 let)

Kriteriji za izključitev bolnika

Glavni kriteriji za izključitev bolnika so bili naslednji:

1. Zamenjava desne zaklopke.
2. Dvojna zamenjava zaklopke (aortna in mitralna).
3. Bolniki z aktivnim endokarditisom v času vsaditve.
4. Predhodno potrjen ali sum na tromboemolijski dogodek ali tromboflebitis, ki se je pojavil ali odpravljaval v preteklem letu pred prijavo.
5. Bolniki, ki so v urgentnem stanju.

Hidrokoagulabilnost pri AVR-bolnikih je bila opredeljena z naslednjimi krvnimi preiskavami, opravljenimi po operaciji in pred začetkom terapije z varfarinom: odpornost na aktiviran protein C (mutacija faktorja V Leiden), mutacija protrombina, aktivnost antritombina III, aktivnost proteina C, aktivnost proteina S, aktivnost faktorja VIII in lipoproteinski holesterol male gostote. Odpornost na aspirin ali klopidogrel pri AVR-bolnikih je bila opredeljena iz rezultatov kliničnih laboratorijskih preskusov: urin 11-dehidro-tromboksan B2 (pozneje spremenjen v krvni tromboksan A2) za aspirin in zaviranje P2Y12 za klopidogrel.

Naključna dodelitev v testne in kontrolne skupine

Vsi bolniki so prve 3 mesece po kirurškem posegu dnevno prejemali rutinski varfarin s ciljnimi INR 2,0 do 3,0 plus aspirin 81 mg. Po 90 dneh po posegu je sledila naključna razporeditev po standardnem algoritmu za naključno razporejanje Mersenne Twister preko spletnega modula za naključno razporejanje.

Testna skupina: Prve 3 mesece po kirurškem posegu se je uporabljal varfarin s ciljnimi INR 2,0 do 3,0 z aspirinom 81 mg/dan. Po 3 mesecih je bil odmerek varfarina zmanjšan na ciljni INR 1,5 do 2,0 z aspirinom 81 mg/dan.

Kontrolna skupina: Po kirurškem posegu se je skozi celotno obdobje študije uporabljal varfarin s ciljnimi INR 2,0 do 3,0 z aspirinom 81 mg/dan.

Vsi bolniki v testni skupini, ki so doživeli dogodek tromboembolije, so bili premeščeni na standardno antikoagulacijsko terapijo (INR, 2,0-3,0 plus aspirin 81 mg/dan), čeprav so ti bolniki ostali v tesni skupini z namenom zdravljenja.

Primarne kontrolne točke

Primarne kontrolne točke so vključevale večje krvavitve, manjše krvavitve, prehodni ishemični napad (TIA), ishemično kap, periferno tromboembolijo, trombozo zaklopke, skupek teh dogodkov, ponovno operacijo, odstranitev vsadka in smrt zaradi vseh vzrokov in kot posledica zaklopke.

Sekundarne kontrolne točke

Sekundarne kontrolne točke so vključevale endokarditis, hemolizo, hemolitsko anemijo, paravulvularno puščanje zaklopke, strukturno in nestrukturno okvaro, pooperacijski funkcijski razred Newyorškega združenja za srce in ehokardiografsko hemodinamiko (največji gradient, povprečni gradient, učinkovito območje ustja in regurgitacija zaklopke).

Urnik kontrolnih pregledov

Bolniki so prišli na kontrolne preglede na lokacijo študije po 3 mesecih, 6 mesecih in 1 leto po operaciji, nato pa enkrat na leto naslednjih 2 do 5 let, največ do 8 let, da se je napravilo potrebnih 800 kontrolnih pregledov, kot to zahteva FDA. Med temi pregledi se je izvajala elektro- ali ehokardiografija, kot je bilo potrebno po protokolu in klinično indicirano. Pri vseh bolnikih, ki so obdržali terapijo z varfarinom, se je izvajalo tedensko INR-testiranje na domu prek osrednje telefonske ali spletne zbirke podatke. Obdobje kontrolnih pregledov se je začelo 1. septembra 2014, zaključeno pa je bilo pri 98 % bolnikov.

INR-upravljanje

Vsi bolniki so naključno prejeli hišni INR-monitor. Nadzor INR-ja se je izvajal s tedenskimi preskušanji na domu, pri čemer so lokacije kliničnih preskušanj prilagajale odmerek varfarina tako, da se zmanjšala variabilnost INR-ja in podaljšal čas v ciljnem razponu INR-ja. Skladnost s spremljanjem na domu je bila določena s pogostostjo preskušanj, izvedenih mesečno.

Statistična analiza

Opisne statistike, ki zajemajo povprečno in standardno odstopanje, so bile podane za številске meritve. Zgodnji neželeni učinki so bili tisti, ki so se pojavili med naključno razporeditvijo in so bili izračunani kot odstotki. Količina poznih (po naključni razporeditvi) neželenih učinkov v %/bolnik-leto (b-l) je bila izračunana na osnovi varnostne

populacije vključno z vsemi bolniki, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijskega zdravila. Krivulje preživetja Kaplan-Meier so bile izračunane iz podatkov o dogodkih in sicer od trenutka naključne razporeditve do prvega dogodka, ko so bile analize izvedene s pomočjo statistične programske opreme Statistical Analysis Systems, različica 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

REZULTATI

Od junija 2006 do oktobra 2009, je bilo v AVR-skupino z visokim tveganjem kliničnega preskušanja PROACT prijavljenih 425 bolnikov. Med temi 425 bolnikih jih je bilo 185 3 mesece po operaciji naključno razporejenih v tesno skupino, 190 pa v kontrolno skupino. Povprečno obdobje kontrolnih pregledov je trajalo 3,82 let in sicer od 1. septembra 2014 (878,6 b-l za kontrolno skupino in 766,2 b-l za testno skupino). Preostalih 50 bolnikov je bilo umaknjenih iz kliničnega preskušanja pred naključno razporeditvijo zaradi naslednjih razlogov: smrt ($n = 8$), neželeni dogodek izključitve po protokolu ($n = 10$), opravljen drugačen kirurški poseg ali noben ($n = 14$), umik iz študije na zahtevo bolnika ali zdravnika ($n = 11$), izključitveni kriteriji po protokolu ($n = 3$), odstranitev vsadka ($n = 1$) in prenehanje s kontrolnimi obiski ($n = 3$). Povprečna starost v času kirurškega posega je bila $55,8 \pm 12,0$ let (razpon, 22 - 85) za kontrolno skupino in $54,1 \pm 13,0$ let (razpon, 20 - 83) za testno skupino ($p = ,187$). V kontrolni in tesni skupini je bilo 81 % oz. 80 % moških ($p = ,898$).

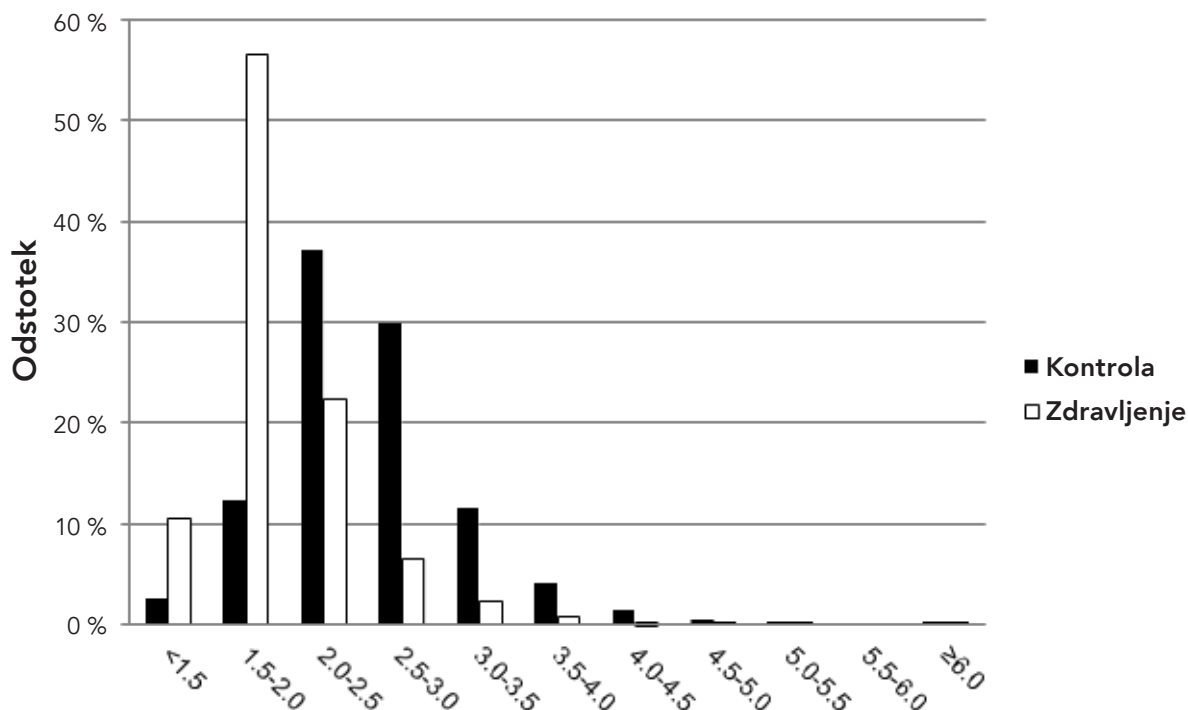
Primerjave med obema skupinama glede naravnih patoloških značilnosti zaklopk, lezij zaklopk, predoperacijske funkcijske klasifikacije po Newyorškem združenju za srce,

kliničnih dejavnikov tveganja in neobičajnih rezultatov laboratorijskih preizkusov so predstavljene v tabeli 10. Statistično pomembnih razlik ni bilo.

Bolniki so bili obravnavani kot minimalno skladni, če so se njihovi testi izvajali vsaj dva krat mesečno, kar je približno dva krat pogosteje kot pri običajnem INR-spremljanju v klinikah. Bolniki so bili obravnavani kot povsem skladni, če so se njihovi testi izvajali 2-3-krat mesečno. Idealno spremljanje na domu bi vodilo do 7-dnevnega povprečnega intervala med posameznimi testi. V sedanju študiji je bil povprečni interval med testi pri obeh skupinah 9 dni. Več kot 80 % bolnikov je bilo minimalno skladnih z domačimi postopki spremljanja, > 20 % jih je bilo idealno skladnih in 96 % vseh bolnikov je vsak enkrat poskusilo opraviti preskus doma. 4 % bolnikov je zavrnilo INR-spremljanje na domu v celoti, zaradi česar so jih spremljali njihovi zdravniki med obiski na kliniki. Povprečni INR je bil $1,89 \pm 0,49$ (sredina 1,80) za bolnike v tesni skupini (cilj, 1,5–2,0) in $2,50 \pm 0,63$ (sredina 2,40) za bolnike v kontrolni skupini (cilj, 2,0–3,0).

Na sliki 17 je prikazana distribucija INR-meritev po skupini, iz česar je razvidno, da so bile nižje INR-ravni dosežene v testni skupini. Odstotek INR-meritev v ciljnem razponu je bil 64,1 % za testno skupino in 70,4 % za kontrolno skupino. Odstotek testne skupine v razponu je bil podoben kot pri kontrolni skupini kljub ožjemu ciljnemu razponu. Povprečni in srednji INR sta bila pri obeh skupinah v ciljnem razponu. Odstotek odčitanih vrednosti > 3,0 ali < 1,5 je bil 17,3 % v kontrolni skupini oz. 13,5 % v testni skupini.

Slika 17. Distribucije INR



Rezultati dogodkov po primarnih kontrolnih točkah so predstavljeni v tabeli 11. Pogostost poznih neželenih dogodkov je pokazala, da je bilo v testni skupini manj pojavov večjih in manjših krvavitev.

V obeh skupinah je bilo približno enako število trombotskih dogodkov. Razlika pri številu krvavitev med obema skupinama je bila očitna, saj jih je bilo v testni skupini občutno manj. Tudi stopnje smrtnosti med obema skupinama so bile podobne; stopnje sekundarnih dogodkov, povezanih z zaklopko, ki niso prikazani v tabeli 11, so vse bile $< 1\%/b-l$ in so bile prav tako podobne med obema skupinama.

Pred naključno razporeditvijo so v prvih 30 dneh umrli 4 bolniki, med 30 in 90 dnevi pa še nadaljnji 4. Prve 4 smrti so bile posledica kardiogeneskega šoka, odpovedi več organov, odpovedi obeh ventriklov in renalne ateroembolije, posledica katere je odpoved ledvic; vsi ti dogodki so se pojavili v 2 dneh po operaciji. Druge 4 smrti, ki so se pojavile 30 do 90 dni po operaciji, so bile posledica nenadne smrti iz neznanega vzroka, protetičnega endokarditisa, cerebralne krvavitve in aritmije.

Po naključni razporeditvi je bil pojav nenadne smrti podoben v obeh skupinah (3 v vsaki skupini). V kontrolni skupini so bili 3 smrtni primeri zaradi srca, v testni ni bilo nobenega. Z zaklopko povezani smrtni primeri so vključevali 2 dogodka cerebralne krvavitve in 1 dogodek gastrointestinalne krvavitve v kontrolni skupini, v testni skupini pa 1 ishemično kap in 1 dogodek cerebralne krvavitve. Pri poznejših smrtnih dogodkih so neodvisne razsodbe pokazale, da gre za smrti, ki niso bile povezane z zaklopko, v vsaki skupini pa jih je bilo 7.

Kvalitativna ocena ponovne operacije in odstranitve vsadka je pokazala, da so bile vrste in vzroki za ponovno operacijo in odstranitev vsadka pri obeh skupinah podobni. Pred naključno razporeditvijo je bil najpogostejši kirurški postopek ponovna preiskava za perioperativno krvavitev, ki se je pojavila 22-krat (5,2 % med 425 bolniki ali približno ena polovica vseh perioperativnih krvavitev). Drugi najpogosteje izvajani postopek je bila vsaditev srčnega spodbujevalnika v 14 dneh, izvajal pa se je pri 19 bolnikih (4,5 % med 425 bolniki). Drugi zgodnji postopki so bili potrebni zaradi gastrointestinalnih krvavitev, protetičnega endokarditisa, sternalne ponovne pritrditve in prikrite nosečnosti; vsak dogodek se je pojavil enkrat. Po naključni razporeditvi so bile ponovne operacije v povezavi z zaklopko potrebne zaradi protetičnega endokarditisa, paravulvularnega puščanja zaklopke, tromboze, periferne tromboektomije, krvavitve in presaditve srca. Skupno je bilo po naključni razporeditvi potrebnih 0,46 %/b-l ponovnih operacij v kontrolni skupini in 0,91 %/b-l v testni skupini, v kontrolni skupini je bilo izvedenih 0,34 % odstranitve vsadka, v testni pa 0,91 %. Vrste in število ponovnih operacij in odstranitve vsadkov je bilo podobno v obeh skupinah.

TIA je bil opredeljen kot nevrološki deficit s trajanjem ≤ 3 dni. Sedem (7) TIA-jev se je pojavilo v kontrolni skupini s povprečnim trajanjem 1,6 dni, 11 pa v testni skupini s povprečnim trajanjem 1 dan. Pri teh je šlo vedno za kratkotrajno slepoto, onemelost, šibkost ali ščemenje pri bolnikih, pri katerih računalniška tomografija ali magnetno-resonančno slikanje ni pokazalo nobenih težav s krvnim obtokom ali novih cerebralnih infarkcij. V kontrolni skupini je bilo sedem (7) ishemiških kapi, v testni pa 6. Med temi so se v obeh skupinah 3 zgodile v 3 dneh, vendar so rezultati računalniške tomografije in magnetno-resonančnega slikanja bili pozitivni. Štirje (4) kontrolni bolniki in 2 testna so doživeli permanentni nevrološki deficit, 1 testni bolnik pa je umrl zaradi kapi drugi dan po posegu. Pojavi dogodkov nevrološke tromboembolije so bili podobni v obeh skupinah, kot je prikazano v tabeli 11.

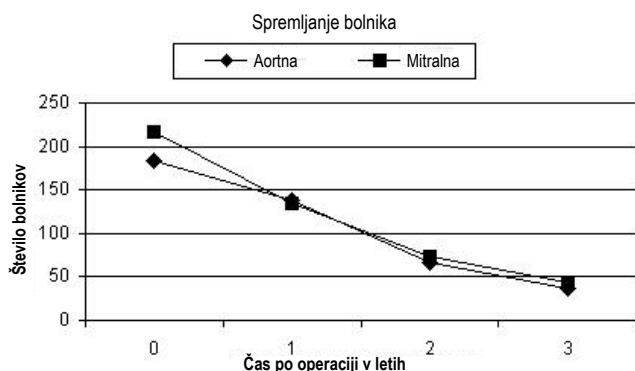
Tromboza zaklopke je bila kvalitativno drugačna od tromboembolije, saj so se vsi 4 dogodki tromboze zaklopke pojavili pri bolnikih, ki so prenehali jemati varfarin kljub zdravniškemu nasvetu. Pri teh bolnikih je sledila odstranitev zaklopke (1 kontrolni in 1 tesni), pri 1 je bila izvedena tromboektomija, pri 1 pa se je s ponovnim začetkom jemanja varfarina težava odpravila sama. Vsi 4 bolniki so si opomogli.

Med primarnimi kontrolnimi točkami je bilo v obeh skupinah skupaj 46 dogodkov večjih krvavitev, 44 manjših, 13 ishemiških kapi in 18 TIA-jev. Večje krvavitve so bile še dodatno razvrščene na 5 cerebralnih krvavitev, 27 gastrointestinalnih krvavitev, 3 hematome, 2 krvavitvi iz nosu in 9 drugih krvavitev. Cerebralne krvavitve so vodile do 3 smrtnih primerov in 2 permanentnih deficitov. Ishemske kapi do 1 smrtnega primera in 6 permanentnih deficitov; 6 bolnikov si je v < 3 dneh povsem opomoglo. V tabeli 11 so krvavitve in cerebralni dogodki razdeljeni med tiste, ki so se pojavili v kontrolni in tiste v testni skupini.

Da bi preskusili hipotezo študije, smo opravili analize neinferiornosti, ki so predstavljene v tabeli 12. Te analize so pokazale, da testna skupina ni inferiorna kontrolni z uporabljeno neinferiornostno mejo 1,5 %. Protokol je prav tako zahteval izvedbo primerjave z objektivnimi kriteriji, kar je prikazano v tabeli 13. Študija je bila smatrana kot uspešna, saj so bili dogodki OPC več kot dvakratni manjši od ustreznega OPC, kar je razvidno iz tabele.

Graf 1: Spremljanje bolnika skozi čas

Bolniki z aortnimi vsadki N = 184,
 Skupaj spremljanje = 411,8 kontrolnih pregledov
 Bolniki z mitralnimi vsadki N = 229,
 Skupaj spremljanje = 417,9 kontrolnih pregledov



Spremljani bolniki, NF	Odpust	1 leto po operaciji	2 leti po operaciji	3 leta po operaciji
	Aortna	184	138	66
Mitralna	216	134	74	44

Tabela 3: Stopnja neželenih učinkov pri aortni zamenjavi¹

Vsi bolniki z vsadki, N = 184, skupaj spremljano = 411,8 kontrolnih pregledov

Zapleti	Zgodnji dogodki ¹		Pozni dogodki ²		Brez dogodkov ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/b-l	1 leto po operaciji (n=138)	3 leta po operaciji (n=37)
Smrtnost (vse)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1.1]	96,0 % [1.5]
Smrtnost (v povezavi z zaklopko)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0.5]	98,8 % [0.9]
Endokarditis	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0.6]	98,9 % [0.8]
Odstranitev vsadka	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]
Krvavitve ⁶ (vse)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0.5]	97,3 % [1.4]
Krvavitev (velika)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0.9]
Perivalvularno puščanje (vse)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1.3]	96,7 % [1.3]
Perivalvularno puščanje (veliko)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Nestrukturna disfunkcija zaklopke	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Ponovna operacija (v povezavi z zaklopko)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1.1]	97,2 % [1.2]
Strukturna disfunkcija zaklopke	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolija	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1.1]	93,9 % [2.5]
Tromboza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Opombe:

- Podatki ne vsebujejo rezultatov od dvojne zamenjave zaklopke.
- Pozni dogodki so izračunani kot linearizirane stopnje na osnovi skupnih kontrolnih pregledov.
- Rezultati brez dogodkov so izračunani na metodi Kaplan-Meier. SE = standardna napaka.
- n = število bolnikov v vsaki kategoriji; N = skupno število bolnikov v študiji.
- Krvne študije, izvedene v glavnem laboratoriju, so pokazale, da zaklopka ustvari nizko raven popolnoma kompenzirane hemolize, za katero so tipični povišanje SLDH s povprečjem v normalnem razponu, znižanje heptoglobina na pod normalno mejo 69 % pri zamenjavi aortne zaklopke (AVR) in 65 % pri zamenjavi mitralne zaklopke (MVR) po 1 letu, vsi ostali analizirani elementi pa so v normalnem razponu.
- Zabeleženi so bili uporabljeni antiokoagulanti. Ciljno mednarodno normalizirano razmerje je bilo 2,5 do 3,5 pri AVR in 3,0 do 4,5 pri MVR.

Tabela 4: Stopnja neželenih učinkov pri mitralni zamenjavi¹

Vsi bolniki z vsadki, N = 229, skupaj spremljano = 417,9 kontrolnih pregledov

Zapleti	Zgodnji dogodki		Pozni dogodki ²		Brez dogodkov ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/b-l	1 leto po operaciji (n=134)	3 leta po operaciji (n=44)
Smrtnost (vse)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1.4]	89,2 % [2.7]
Smrtnost (v povezavi z zaklopko)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0.5]	97,2 % [1.7]
Endokarditis	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0.7]	99,0 % [0.7]
Odstranitev vsadka	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]
Krvavitev ⁶ (vse)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1.3]	94,4 % [2.0]
Krvavitev (velika)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1.2]	97,0 % [1.2]
Perivalvularno puščanje (vse)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1.0]	97,1 % [1.2]
Perivalvularno puščanje (veliko)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0.6]	99,4 % [0.6]
Nestrukturna disfunkcija zaklopke	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0.9]
Ponovna operacija (v povezavi z zaklopko)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1.2]	97,0 % [1.2]
Strukturna disfunkcija zaklopke	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolija	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1.2]	96,3 % [1.4]
Tromboza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Opombe:

- Podatki ne vsebujejo rezultatov od dvojne zamenjave zaklopke.
- Pozni dogodki so izračunani kot linearizirane stopnje na osnovi skupnih kontrolnih pregledov.
- Rezultati brez dogodkov so izračunani na metodi Kaplan-Meier. SE = standardna napaka.
- n = število bolnikov v vsaki kategoriji; N = skupno število bolnikov v študiji.
- Krvne študije, izvedene v glavnem laboratorju, so pokazale, da zaklopka ustvari nizko raven popolnoma kompenzirane hemolize, za katero so tipični povišanje SLDH s povprečjem v normalnem razponu, znižanje heptoglobina na pod normalno mejo 69 % pri zamenjavi AVR in 65 % pri zamenjavi MVR po 1 letu, vsi ostali analizirani elementi pa so v normalnem razponu.
- Zabeleženi so bili uporabljeni antikoagulanti. Ciljno mednarodno normalizirano razmerje je bilo 2,5 do 3,5 pri AVR in 3,0 do 4,5 pri MVR.

Tabela 5: Predoperativni demografski podatki bolnika**Aortni predoperativni demografski podatki bolnika**

Vsi bolniki z vsadkom, N = 184

Skupaj spremljanje = 411,8 kontrolnih pregledov

Karakteristika bolnika	N	% (n/N) ¹
Starost ob vsaditvi v letih	60,2 ± 8,4	
Spol:		
• moški	121	65,8 %
• ženski	63	34,2 %
Klasifikacija NYHA:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• neznana	0	0,0 %
Lezija zaklopke:		
• Stenoza	86	46,7 %
• Insuficienca	39	21,2 %
• Mešano	59	32,1 %
• Drugo	0	0 %

Opombe: 1. n = število bolnikov v vsaki kategoriji; N = skupno število bolnikov v študiji.

Mitralni predoperativni demografski podatki bolnika

Vsi bolniki z vsadkom, N = 229

Skupaj spremljanje = 417,9 kontrolnih pregledov

Karakteristika bolnika	N	% (n/N) ¹
Starost ob vsaditvi v letih	59,2 ± 10,6	
Spol:		
• moški	86	37,6 %
• ženski	143	62,4 %
Klasifikacija NYHA:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• neznana	4	1,7 %
Lezija zaklopke:		
• Stenoza	29	12,7 %
• Insuficienca	111	48,5 %
• Mešano	87	38,0 %
• Drugo	2	0,9 %

Opombe: 1. n = število bolnikov v vsaki kategoriji; N = skupno število bolnikov v študiji.

Tabela 6: Operativni demografski podatki bolnika¹**Operativni aortni demografski podatki bolnika**

Vsi bolniki z vsadkom, N = 184

Skupaj spremljanje = 411,8 kontrolnih pregledov

Spremenljivka	Kategorija ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologija ³	Poapnela	92	50,0 %	
	Degenerativna	51	27,7 %	
	Revmatska	24	13,0 %	
	Prirojena	18	9,8 %	
	Endokarditis	8	4,4 %	
	Disfunkcija protetične zaklopke	0	0,0 %	
	Drugo	6	3,3 %	
	Istočasni postopki ³	Brez	141	76,7 %
Obvod koronarne arterije		21	11,4 %	
Miotomija		10	5,4 %	
Popravilo mitralne zaklopke		5	2,7 %	
Popravilo ali zamenjava aortne zaklopke		4	2,2 %	
Popravilo trikuspidalne zaklopke		1	0,5 %	
Mišični most		1	0,5 %	
Zamenjava trikuspidalne zaklopke		0	0,0 %	
Odstranitev anuloplastičnega obroča		0	0,0 %	
Labirintni postopek		0	0,0 %	
Zaprtje atrijskega priveska		0	0,0 %	
Popravilo ventrikularne anevrizme		0	0,0 %	
Drugo		0	0,0 %	
Predobstoječa stanja ³		Sistemska hipertenzija	90	48,9 %
		Hiperlipidemija	83	45,1 %
	Angina	42	22,8 %	
	Bolezen koronarne arterije	42	22,8 %	
	Diabetes Mellitus	33	17,9 %	
	Atrialne aritmije	25	13,6 %	
	Disfunkcija levega ventrikla	23	12,5 %	
	Kongestivna odpoved srca	22	12,0 %	
	Miokardni infarkt	12	6,5 %	
	Cerebrovaskularna nesreča	10	5,4 %	
	Bolezen karotidne arterije	7	3,8 %	
	Endokarditis	4	2,2 %	
	Kardiomiopatija	3	1,6 %	
	Vsaditev srčnega spodbujevalnika	2	1,1 %	
	Obvod koronarne arterije	1	0,5 %	
	Predhodna zamenjava aortne zaklopke	1	0,5 %	
	Predhodna zamenjava mitralne zaklopke	0	0,0 %	
	Drugo	27	14,8 %	
	Velikost zaklopke	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 %	

Opombe:

1. Naročeno glede na pogostost pojava, razen velikost zaklopke.
2. n = število bolnikov v vsaki kategoriji; N = skupno število bolnikov v študiji.
3. Lahko je več kot ena na bolnika.

Operativni mitralni demografski podatki bolnika

Vsi bolniki z vsadkom, N = 229

Skupaj spremljanje = 417,9 kontrolnih pregledov

Spremenljivka	Kategorija ¹	N	% (n/N) ²
Etiologija ³	Revmatska	86	37,6 %
	Degenerativna	62	27,1 %
	Poapnela	36	15,7 %
	Endokarditis	16	7,0 %
	Disfunkcija protetične zaklopke	6	2,6 %
	Prirojena	4	1,8 %
	Drugo	38	16,6 %
	Istočasni postopki ³	Brez	130
Obvod koronarne arterije		44	19,2 %
Popravilo trikuspidalne zaklopke		22	9,6 %
Zaprtje atrijskega priveska		12	5,2 %
Popravilo mitralne zaklopke		12	5,2 %
Labirintni postopek		12	5,2 %
Zaprtje septalnega defekta		8	3,5 %
Popravilo ventrikularne anevrizme		3	1,3 %
Muskularizacija		2	0,9 %
Zamenjava trikuspidalne zaklopke		1	0,4 %
Odstranitev anuloplastičnega obroča		1	0,4 %
Predobstoječa stanja ³	Atrialne aritmije	137	59,3 %
	Pljučna hipertenzija	108	46,8 %
	Sistemska hipertenzija	88	38,1 %
	Hiperlipidemija	88	38,1 %
	Kongestivna odpoved srca	80	34,6 %
	Drugo	77	33,3 %
	Bolezen koronarne arterije	67	29,0 %
	Kadilci cigaret	64	27,7 %
	Disfunkcija levega ventrikla	47	20,4 %
	Cerebrovaskularna nesreča	43	18,6 %
	Diabetes Mellitus	40	17,3 %
	Angina	38	16,4 %
	Miokardni infarkt	30	13,0 %
	Hiperaktivna ščitnica	27	11,7 %
	Kronična obstruktivna pljučna bolezen	25	10,8 %
	Endokarditis	18	7,8 %
	Gastrointestinalni čir	18	7,8 %
	Kronična odpoved ledvic	13	5,6 %
	Bolezen karotidne arterije	12	5,2 %
	Obvod koronarne arterije	10	4,4 %
Rak	10	4,4 %	
Predhodna zamenjava mitralne zaklopke	9	3,9 %	
Kardiomiopatija	8	3,5 %	
Vsaditev srčnega spodbujevalnika	6	2,6 %	
Velikost zaklopke	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabela 7: Število vsaditev in leta po velikosti zaklopke

Število bolnikov z vsajeno aortno zaklopko in število kontrolnih pregledov po velikosti zaklopke

Vsi bolniki z vsadkom, N = 184

Skupaj spremljanje = 411,8 kontrolnih pregledov

	Število po velikosti zaklopke					Skupaj
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Število bolnikov z vsaditvijo	17	35	70	38	24	184
Število kontrolnih pregledov	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Število bolnikov z vsajeno mitralno zaklopko in število kontrolnih pregledov po velikosti zaklopke

Vsi bolniki z vsadkom, N = 229

Skupaj spremljanje = 417,9 kontrolnih pregledov

	Število po velikosti zaklopke			Skupaj
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Število bolnikov z vsaditvijo	33	131	65	229
Število kontrolnih pregledov	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabela 8: Izidi učinkovitosti zaklopke

Izidi aortne učinkovitosti, funkcijska klasifikacija po Newyorškem združenju za srce (NYHA)¹

Vsi bolniki z vsadkom, N = 184

Skupaj spremljanje = 411,8 kontrolnih pregledov

Razred NYHA	Predoperativna ocena (Nd = 184)		Pooperativne ocene					
			1 leto (10-14 mesecev) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 leti (22-26 mesecev) (Nf = 66, Nd = 66)		3 leta (34-38 mesecev) (Nf = 37, Nd = 36)	
			N ³	% (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
Nedoločeno ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Manjka ⁵	0	Ni uporabno	9	Ni uporabno	0	Ni uporabno	1	Ni uporabno

Opombe:

- Podatki ne vsebujejo rezultatov od dvojne zamenjave zaklopke.
- Nf = število spremljanih bolnikov (pridobljeno iz grafa 1); Nd = število bolnikov, za katere so bili zbrani podatki NYHA (brez manjkajočih).
- n = število bolnikov v vsaki kategoriji.
- Nedoločeni povprečni podatki so bili zbrani, vendar med preiskavo ni bilo mogoče določiti razreda
- Manjkajoči se nanaša na razliko med številom spremljanih bolnikov Nf in številom bolnikov, za katere so bili zbrani podatki NYHA Nd.

Izidi mitralne učinkovitosti, funkcijska klasifikacija po Newyorškem združenju za srce (NYHA)¹

Vsi bolniki z vsadkom, N = 229

Skupaj spremljanje = 417,9 kontrolnih pregledov

Razred NYHA	Predoperativna ocena (Nd = 229)		Pooperativne ocene					
			1 leto (10-14 mesecev) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 leti (22-26 mesecev) (Nf = 74, Nd = 69)		3 leta (34-38 mesecev) (Nf = 44, Nd = 42)	
			n ³	% (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
Nedoločeno ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Manjka ⁵	0	Ni uporabno	7	Ni uporabno	5	Ni uporabno	2	Ni uporabno

Opombe:

- Podatki ne vsebujejo rezultatov od dvojne zamenjave zaklopke.
- Nf = število spremljanih bolnikov (pridobljeno iz grafa 1); Nd = število bolnikov, za katere so bili zbrani podatki NYHA (brez manjkajočih).
- n = število bolnikov v vsaki kategoriji.
- Nedoločeni povprečni podatki so bili zbrani, vendar med preiskavo ni bilo mogoče določiti razreda
- Manjkajoči se nanaša na razliko med številom spremljanih bolnikov Nf in številom bolnikov, za katere so bili zbrani podatki NYHA Nd.

Tabela 9: Izidi učinkovitosti, hemodinamski rezultati

Izidi učinkovitosti, aortni hemodinamski rezultati¹

Vsi bolniki z vsadkom, N = 184

Skupaj spremljanje = 411,8 kontrolnih pregledov

Hemodinamski parameter	Rezultati po velikosti zaklopke									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Zgodaj po operaciji (< 30 dni), N_i² = 184										
Povprečje ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Povprečje ± 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	
•Povprečje ± 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	
Regurgitacija 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 %
•Ni na voljo	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 leto po operaciji, N_i = 138										
Povprečje	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Povprečje ± 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	
•Povprečje ± 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	
Regurgitacija	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 %
•Ni na voljo	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 leto po operaciji, N_i = 103 (skupaj 2 leti (66) in 3 leta (37) spremljanja)										
Povprečje	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Povprečje ± 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	
•Povprečje ± 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	
Regurgitacija	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 %
•Ni na voljo	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Opombe:

- Hemodinamske ocene so bile izvedene s pomočjo transtorakalne ehokardiografije (TTE) in v nekaterih primeri transezofagealne ehokardiografije (TEE). Podatki vsebujejo rezultate od dvojne zamenjave zaklopke.
- N_i = število spremljanih bolnikov (pridobljeno iz grafa 1).
- Povprečje predstavlja padec tlaka, izmerjenega na zaklopki v mmHg.
- N_d = število bolnikov, za katere so bili zbrani hemodinamski podatki.
- EOA = učinkovita površina ustja, izmerjena v cm².
- Regurgitacija predstavlja valvularni povratni tok krvi zaradi normalnega puščanja in perivalvularnega puščanja; 0 = brez, 1+ = blago, 2+ = zmerno, 3+ = zmerno/ močno, 4+ = močno.
- n = število bolnikov v vsaki kategoriji.

Izidi učinkovitosti, mitralni hemodinamski rezultati¹

Vsi bolniki z vsadkom, N = 229

Skupaj spremljanje = 417,9 kontrolnih pregledov

Hemodinamski parameter	Rezultati po velikosti zaklopke					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Zgodaj po operaciji (< 30 dni), N_i² = 216						
Povprečje ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Povprečje ± 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	
•Povprečje ± 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	
Regurgitacija 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 %
•Ni na voljo	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 leto po operaciji, N_i = 134						
Povprečje	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Povprečje ± 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	
•Povprečje ± 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	
Regurgitacija	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 %
•Ni na voljo	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabela 10: Predoperativne karakteristike testne in kontrolne skupine za AVR-skupino z visokim tveganjem

Razred/test	Testna (n = 185)	Kontrolna (n = 190)	P-vred- nost
Patološke ugotovitve zaklopke (etiologija)			
Revmatska	3 (2)	3 (2)	,71
Poapnela	121 (65)	130 (68)	,61
Prirojena	69 (37)	72 (38)	,93
Endokarditis	8 (4)	5 (3)	,81
Degenerativna/miksotomatozna	31 (17)	32 (17)	,89
Okvara protetične zaklopke	8 (4)	9 (5)	,79
Lezija zaklopke			,24
Stenoza	95 (51)	97 (51)	
Regurgitacija	46 (25)	34 (18)	
Mešano	39 (21)	54 (28)	
Razred NYHA			,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Neznano	16 (9)	14 (7)	
Klinični dejavniki tveganja			
Atrialna fibrilacija	3 (2)	11 (6)	,06
Frakcija iztisa < 30 %	9 (5)	7 (4)	,75
Terapija z estrogenom	4 (2)	2 (1)	,66
Premer levega preddvora > 50 mm	15 (8)	22 (12)	,34
Nevrološki dogodki	6 (3)	9 (5)	,63
Spontani ehokardiografski kontrasti	0(0)	2 (1)	,46
Ventrikularni anevrizem	1 (0,5)	1 (0,5)	,46
Nenormalni laboratorijski preizkusi			
Aktivnost AT-III	28 (15)	24 (13)	,58
Aktivnost faktorja VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	,46
Mutacija faktorja V Leiden	5 (3)	3 (2)	,71
Aktivnost proteina C	9 (5)	9 (5)	,88
Mutacija protrombina	4 (2)	3 (2)	,96
Aktivnost proteina S	3 (2)	3 (2)	,68
Zaviranje P2Y12	42 (23)	52 (27)	,35
Urinski tromboksan	84 (45)	69 (36)	,09

Podatki predstavljani kot n (%). Stopnje pojavov po etiologiji bolezni in primerjavi testne in kontrolne skupine s pomočjo hi-kvadrat testa (vključno z Yatesovim popravkom za kontinuiteto pri majhnih velikostih vzorcev). AVR, zamenjava aortne zaklopke; NYHA, Newyorško združenje za srce; AT-III, antitrombin III. Vse p-vrednosti so preizkusi proporcijev z izjemo lezije zaklopke in klasifikacije v razrede NYHA, pri katerih gre za hi-kvadrat teste distribucije.

Tabela 11: Pogostost pojava neželenih dogodkov po naključni razporeditvi za AVR-skupino z visokim tveganjem

Dogodek	Kontrolna (b-l = 878,6) (INR 2,0–3,0)		Testna (b-l = 766,2) (INR 1,5–2,0)	
	N	Stopnja (%/b-l)	N	Stopnja (%/b-l)
Velika krvavitev	34	3,87	12	1,57
Cerebralna krvavitev	4	0,46	1	0,13
Majhna krvavitev	35	3,98	9	1,17
Skupaj krvavitve	69	7,85	21	2,74
Ishemična kap	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Nevrološki dogodek TE	14	1,59	17	2,22
Periferni TE	1	0,11	4	0,52
Skupaj TE	15	1,70	21	2,74
Tromboza zaklopke	2	0,23	2	0,26
Velika krvavitev, TE in tromboza zaklopke	51	5,80	35	4,57
Skupna primarna kontrolna točka	86	9,79	44	5,74
Nenadna smrt	3	0,34	3	0,39
Smrt, povezana z zaklopko	3	0,34	2	0,26
Skupaj umrljivost	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolija; skupna primarna kontrolna točka = skupek vseh krvavitvev, nevrološki dogodkov TE, perifernih TE in tromboz zaklopke

Tabela 12: Analiza neinferiornosti

Zapleti iz kategorij	Število dogodkov, kontrolna	Stopnja (%/b-l)	Število dogodkov, zdravljenje	Stopnja (%/b-l)	Razlika (zdravljenje-kontrola)	95% CI razlike [1]	Indikator neinferiornosti (1,5 % MI) [2]
Skupaj kontrolnih pregledov (p-l)	878,6		766,2				
Skupna primarna kontrolna točka	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Neinferiornost
Velika krvavitev, TE, tromboza zaklopke	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45-0,98	Neinferiornost

Skupna primarna kontrolna točka = skupek vseh krvavitev, nevrološki dogodkov TE, perifernih TE in tromboz zaklopke; TE = tromboembolija; CI = interval gotovosti; MI = meja inferiornosti [1] CI-vrednosti so izračunane s Poissonovim distribucijskim testom. [2] Neinferiornost je izračunana po ničelni hipotezi nadzora stopnje zdravljenja $\leq 1,5\%$. Skladno s smernicami FDA iz marca 2010 je neinferiornost dokončna, če je zgornja meja dvostranskega intervala gotovosti manjša od 1,5 %.

Tabela 13: Objektivna analiza kriterijev za skupino zdravljenja











Zapleti iz kategorij	Število dogodkov	Stopnja (%/b-l)	Enostranska zgornja meja 95 % CI	FDA OPC-stopnja (2* OPC-stopnja)	P-vrednost [1]
Skupaj kontrolnih pregledov (p-l)	766,2				
Tromboembolija	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Tromboza zaklopke	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Velika ali mala krvavitev	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Velika krvavitev	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = interval gotovosti

[1] CI-vrednosti so izračunane s Poissonovo distribucijo (»zakon o redkih dogodkih« s skupnim časom kontrolnih pregledov.

P-vrednosti predstavljajo teste ničelne hipoteze stopnje zdravljenja $\geq 2X$ FDA OPC-stopnja z vrednostmi iz leta 1993.

Tabela 14: Definicije

	POOBlašČENI ZASTOPNIK V EVROPSKI SKUPNOSTI		NE UPORABLJATI, ČE JE EMBALAŽA POŠKODOVANA.
	PROIZVAJALEC		NE PONOVRNO UPORABLJATI.
	PRED UPORABO PREBERITE NAVODILA		UPORABITI DO
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	PRED UPORABO PREBERITE NAVODILA		SERIJSKA ŠTEVILKA
	KATALOŠKA ŠTEVILKA		DATUM IZDELAVE
	STERILIZIRANO S PARO		NE PONOVRNO STERILIZIRATI
	POGOJNO VARNO ZA MR		

PRÓTESIS VALVULAR CARDÍACA ON-X®

INSTRUCCIONES DE USO

Válvula cardíaca mitral On-X® con anillo de sutura estándar

Válvula cardíaca mitral On-X® con anillo de sutura Conform-X®

Válvula cardíaca aórtica On-X® con anillo de sutura estándar y soporte extendido

Válvula cardíaca aórtica On-X® con anillo de sutura Conform-X® y soporte extendido

Válvula cardíaca aórtica On-X® con anillo de sutura anatómico y soporte extendido

La versión revisada de las instrucciones de uso de todos los productos On-X LTI se encuentra disponible en:
<http://www.onxlti.com/ifu>

ÍNDICE

PRÓTESIS VALVULAR CARDÍACA ON-X®.....	627
INSTRUCCIONES DE USO.....	629
1. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO	629
2. INDICACIONES DE USO	629
3. CONTRAINDICACIONES.....	629
4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	630
4.1 ADVERTENCIAS	630
4.2 PRECAUCIONES.....	630
5. REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES	630
6. INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO.....	630
6.1 POBLACIÓN ESPECÍFICA DE PACIENTES.....	630
7. ASESORAMIENTO PARA PACIENTES	631
8. CÓMO SE SUMINISTRA	631
8.1 MODELOS Y MEDIDAS DISPONIBLES	631
8.2 EMPAQUETADO	631
8.3 ALMACENAMIENTO	632
8.4 ACCESORIOS	632
8.5 LIMPIEZA Y ESTERILIZACIÓN DE ACCESORIOS	633
9. INSTRUCCIONES DE USO.....	633
9.1 FORMACIÓN MÉDICA.....	633
9.2 ESTERILIZACIÓN Y REESTERILIZACIÓN	633
9.3 INSTRUCCIONES DE MANIPULACIÓN Y PREPARACIÓN	633
9.4 IMPLANTACIÓN DEL DISPOSITIVO	635
9.5 TÉCNICAS DE SUTURA	636
9.6 EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE LAS VALVAS Y ROTACIÓN DE LA VÁLVULA	636
9.7 ORIENTACIÓN DE LA VÁLVULA.....	637
10. INFORMACIÓN POSTOPERATORIA	637
10.1 COMPATIBILIDAD CON IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)	637
10.2 DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS.....	638
11. INFORMACIÓN DEL PACIENTE	638
11.1 REGISTRO DEL PACIENTE	638
11.2 TARJETA DE REGISTRO DEL PACIENTE	638
11.3 MANUAL DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE.....	638
12. EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD DE GARANTÍAS	638
APÉNDICE A	639
1. REACCIONES ADVERSAS	639
1.1 REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS	639
2. ESTUDIOS CLÍNICOS	639
2.1 ENSAYOS PREVIOS A LA COMERCIALIZACIÓN	639
2.2 ENSAYO DE REDUCCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DE REFERENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN.....	639

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Perfiles aórticos y mitrales.....	629
Figura 2: Soportes de válvula aórtica y mitral	631
Figura 3a: Medidor y medidor de réplica.....	632
Figura 3b: Medidor	632
Figura 5: Rotador.....	633
Figura 4: Soporte de instrumentos	633
Figura 6: Probador de valvas	633
Figura 7a. Tapa exterior de rosca	634
Figura 8a. Tapa exterior desprendible	634
Figura 7b. Apertura mediante pestaña de extracción	634
Figura 8b. Apertura mediante pestaña de extracción.....	634
Figura 7c. O inversión sobre campo estéril.....	634
Figura 8c. O inversión sobre campo estéril.....	634
Figura 9. Apertura del contenedor interno	635
Figura 10. Inserción del soporte de instrumentos.....	635
Figura 11. Verificación de la válvula aórtica con medidores de réplica aórtica.....	635
Figura 12. Posición supra-anular de la válvula	636
Figura 13. Secciones transversales del anillo de sutura	636
Figura 14. Extracción del soporte de la válvula.....	636
Figura 15. Inserción del rotador de la válvula	637
Figura 16. Eje pivotante de la válvula mitral en posición antianatómica	637
Figura 17. Distribución de IIN	641

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Seguimiento del paciente a lo largo del tiempo	643
---	-----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Especificaciones de la válvula On-X (milímetros).....	631
Tabla 2: Selección de medidores	632
Tabla 3: Porcentaje de reacciones adversas observadas en la valvuloplastia aórtica.....	643
Tabla 4: Porcentaje de reacciones adversas observadas en la valvuloplastia mitral	644
Tabla 5: Datos preoperatorios de los pacientes.....	644
Tabla 6: Datos quirúrgicos de los pacientes.....	645
Tabla 7: Número de implantes y años por tamaño de válvula	646
Tabla 8: Eficacia de la válvula	646
Tabla 9: Eficacia, resultados hemodinámicos	647
Tabla 10: Características preoperatorias de los pacientes AVR de alto riesgo de los grupos de estudio y control.....	648
Tabla 11: Porcentaje linearizado de reacciones adversas tardías tras la aleatorización en el grupo de AVR de alto riesgo.....	648
Tabla 12: Análisis de ausencia de inferioridad	649
Tabla 13: Análisis de los criterios objetivos de funcionamiento del grupo de tratamiento.....	649
Tabla 14: Definiciones	650

INSTRUCCIONES DE USO

PRECAUCIÓN: La ley federal (EE. UU.) limita la venta de este dispositivo a médicos o a personas que dispongan de la correspondiente orden médica.

1. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

La prótesis valvular cardíaca On-X® (Figura 1) es una válvula cardíaca mecánica de doble valva que consta de una cavidad de orificio y dos valvas. El área de absorción del orificio tiene una entrada acampanada diseñada para reducir la turbulencia del flujo, y el anillo de eliminación consta de protecciones de valva diseñadas para proteger las valvas cuando se encuentran en la posición cerrada. Las valvas rotan alrededor de las lengüetas situadas dentro de la circunferencia interna del anillo del orificio. En la posición cerrada, cada valva forma un ángulo nominal de 40° con respecto al plano del orificio. En la posición abierta, el plano de cada valva forma un ángulo nominal de 90° con respecto al plano del orificio. Las valvas describen una trayectoria en arco de 50° hasta la posición cerrada.

El orificio está compuesto por un sustrato de grafito recubierto con carbono On-X®, una formación pura sin aleación de carbono pirolítico. Las valvas constan de carbono On-X® depositado en un sustrato de grafito, impregnado a su vez con 10% de peso de tungsteno para ofrecer radiopacidad.

El anillo de sutura está construido con una tela de politetrafluoroetileno (PTFE) montada en el orificio con anillos de retención de titanio y material de sutura 5-0. Esta forma de sujeción del anillo de sutura al orificio permite la rotación del anillo in situ durante la implantación. El anillo de sutura tiene marcas de referencia para orientar la válvula.

La prótesis valvular cardíaca On-X® está disponible en configuraciones de 3 anillos de sutura aórticos y 2 mitrales. Todas las configuraciones aórticas están disponibles en tamaños de 19, 21, 23, 25 y 27/29 mm. El anillo de sutura mitral estándar está disponible en tamaños de 23, 25, 27/29 y 31/33, mientras que el anillo de sutura mitral Conform-X® mitral está disponible solamente en el tamaño 25/33.

Las válvulas aórticas con tamaño de 19 mm a 25 mm están diseñadas para la posición intrasupra-anular del anillo de sutura, mientras que la válvula de 27/29 mm está diseñada para la posición intra-anular del anillo de sutura. Todos los tamaños de válvula mitral están diseñados para la posición supra-anular del anillo de sutura.

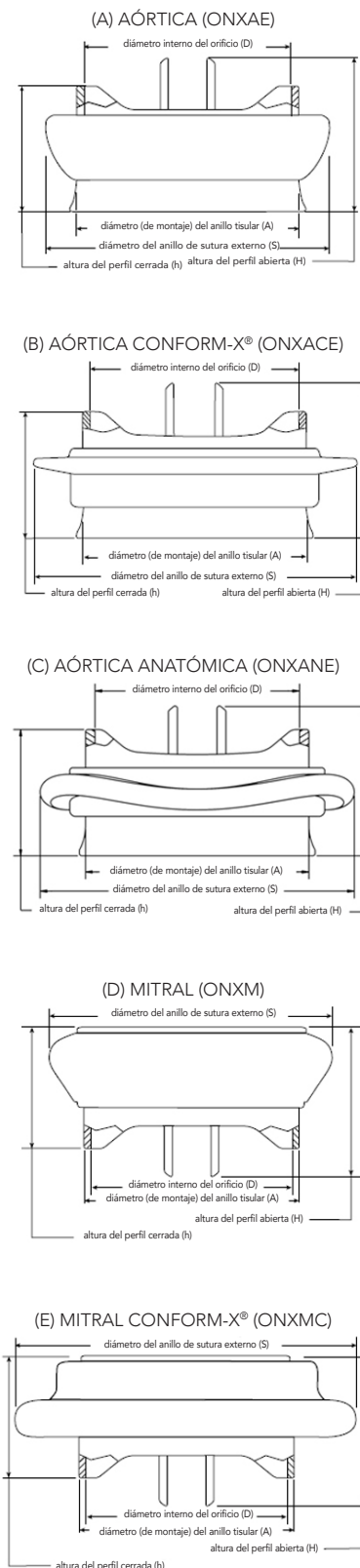
2. INDICACIONES DE USO

La prótesis valvular cardíaca On-X está indicada para el reemplazo de válvulas cardíacas protésicas o naturales en posiciones aórtica y mitral que presenten anomalías, daños o fallos.

3. CONTRAINDICACIONES

La prótesis valvular cardíaca On-X está contraindicada en pacientes que no toleran el tratamiento anticoagulante.

Figura 1: Perfiles aórticos y mitrales
(consulte las dimensiones en la Tabla 1)



4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Advertencias

PARA UN SOLO USO ÚNICAMENTE.

NO use la prótesis valvular cardíaca On-X si:

- la prótesis se ha caído, se ha dañado o se ha manejado incorrectamente de alguna manera;
- se ha sobrepasado la fecha de caducidad;
- se ha roto el sello hermético;
- el número de serie de la etiqueta no coincide con el número de serie de la etiqueta del contenedor.

NO pase ningún catéter, instrumento quirúrgico ni cable de estimulación transvenoso a través de la prótesis, pues esto puede causar insuficiencia valvular, daño en las valvas, desalojo de las valvas, y/o pinzamiento del catéter, los instrumentos o los cables.

NO vuelva a esterilizar la prótesis valvular cardíaca On-X.

4.2 Precauciones

La prótesis debe manipularse solo con los instrumentos para la prótesis valvular cardíaca On-X de On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Solamente pueden usarse los medidores On-XLTI de la prótesis valvular cardíaca On-X durante la selección del tamaño de la válvula; el uso de otros medidores puede tener como resultado la selección de una válvula incorrecta.

Evite tocar las superficies de carbono de la válvula con los dedos enguantados o con instrumentos metálicos o abrasivos; el contacto puede causar daños en la superficie de la válvula que, si bien son inapreciables a simple vista, pueden provocar una disfunción estructural acelerada de la válvula, la salida de las valvas o servir de base para la formación de trombos.

Evite dañar la prótesis mediante la aplicación de fuerza excesiva en el orificio de la válvula o las valvas.

5. REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de prótesis valvulares cardíacas (en orden alfabético) incluyen, entre otros:

- accidente cerebrovascular
- anemia hemolítica
- angina
- arritmia cardíaca
- compresión de las valvas de la prótesis (pinzamiento)
- disfunción estructural de la prótesis
- disfunción no estructural de la prótesis
- endocarditis
- fuga perivalvular de la prótesis
- hemólisis
- hemorragia
- infarto de miocardio
- insuficiencia cardíaca
- queratitis de la prótesis
- regurgitación protésica
- tromboembolia
- trombosis de la prótesis

Estas complicaciones pueden tener las siguientes consecuencias:

- reoperación
- explantación
- discapacidad permanente
- muerte

Las prótesis valvulares cardíacas mecánicas emiten sonidos audibles durante su funcionamiento normal. No obstante, en algunos pacientes, estos sonidos pueden suponer un problema.

Declaración sobre el riesgo de reutilización

En virtud de la Directiva 93/42/CEE del Consejo relativa a los productos sanitarios, anexo I, sección 13.6h, el fabricante del dispositivo debe proporcionar información sobre los riesgos asociados a la reutilización de un producto concebido para un solo uso. Así pues, se proporciona la siguiente declaración:

La prótesis valvular cardíaca On-X implantada está diseñada para un solo uso. No reutilice el dispositivo. Además de los riesgos incluidos en la sección 5, la reutilización puede provocar complicaciones en el procedimiento, como deterioro, reducción de la biocompatibilidad y contaminación del dispositivo. La reutilización puede causar infecciones, lesiones graves o el fallecimiento del paciente.

6. INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Anticoagulación: Se debe administrar el tratamiento anticoagulante o anticoagulante/antiplaquetario correcto. La selección de la pauta posológica anticoagulante o anticoagulante/antiplaquetaria se basa en las necesidades específicas del paciente y el estado clínico.

Los pacientes portadores de una válvula aórtica On-X deben mantener el tratamiento anticoagulante con warfarina a largo plazo, de manera que el índice internacional normalizado (IIN) sea de 2,0 – 3,0 durante los 3 primeros meses posteriores a la valvuloplastia para luego reducirse a 1,5 – 2,0. Tras la valvuloplastia, el IIN debe mantenerse en 2,5 – 3,5 de forma permanente en los pacientes que tienen implantada una válvula On-X en posición mitral o en varias posiciones. En pacientes que tienen implantada una válvula On-X, cualquiera que sea su posición, también se recomienda añadir entre 75 y 100 mg de aspirina a la dosis diaria, a menos que la aspirina esté contraindicada.

Los estudios demuestran que el control permanente del IIN ofrece mejores resultados clínicos y que los pacientes deben monitorizarse de forma periódica. Se recomienda utilizar dispositivos de monitorización en casa para llevar a cabo el control permanente del IIN.

6.1 Población específica de pacientes

La seguridad y la eficacia de la prótesis valvular cardíaca On-X no han sido establecidas para las siguientes poblaciones debido a que no se han realizado estudios en ellas:

- pacientes embarazadas;
- mujeres en periodo de lactancia;
- pacientes con endocarditis crónica;
- pacientes que requieren reemplazo pulmonar o tricúspide.

7. ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- Se debe proveer un tratamiento profiláctico con antibióticos a todos los pacientes con prótesis valvular cardíaca que estén bajo tratamientos dentales u otros procedimientos potencialmente bacteriémicos.
- Los pacientes requieren tratamiento anticoagulante o anticoagulante/antiplaquetario.
- Se debe instar a los pacientes a rellenar la tarjeta de identidad proporcionada con la válvula y a llevarla consigo en todo momento.

8. CÓMO SE SUMINISTRA

8.1 Modelos y medidas disponibles

La prótesis valvular cardíaca On-X está disponible en configuraciones de 3 anillos de sutura aórticos y 2 mitrales. Todas las configuraciones aórticas están disponibles en tamaños de 19, 21, 23, 25 y 27/29 mm. El anillo de sutura mitral estándar está disponible en tamaños de 23, 25, 27/29 y 31/33, mientras que el anillo de sutura mitral Conform-X® mitral está disponible solamente en el tamaño 25/33.

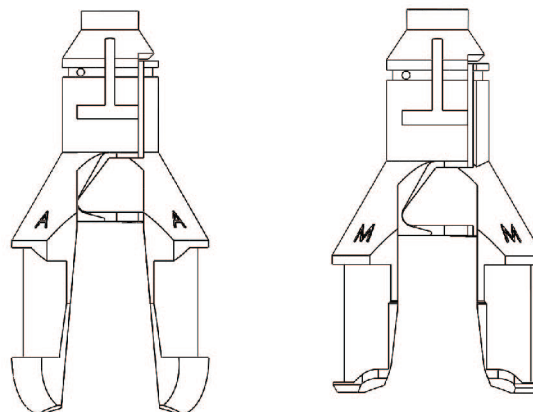
Las válvulas aórticas con tamaño de 19 mm a 25 mm están diseñadas para la posición intrasupra-anular del anillo de sutura, mientras que la válvula de 27/29 mm está diseñada para la posición intra-anular del anillo de sutura. Todos los tamaños de válvula mitral están diseñados para la posición supra-anular del anillo de sutura.

Las especificaciones de tamaño y modelo de todas las medidas disponibles de prótesis valvular cardíaca On-X se muestran en la Tabla 1 y la Figura 1. El símbolo SZ mm de la caja, las etiquetas del contenedor y la tarjeta de registro del implante se refiere al diámetro del anillo tisular de la válvula expresado en milímetros.

Figura 2: Soportes de válvula aórtica y mitral

Soporte aórtico extendido

Soporte mitral



8.2 Empaquetado

La prótesis valvular cardíaca On-X se suministra en estado estéril y montada en un soporte dentro de un contenedor de plástico con doble sello. El paquete consta de los siguientes elementos:

- Caja exterior
- Tarjeta de registro del paciente
- Contenedor de plástico de la válvula
- Tarjeta de registro del implante
- Soporte de plástico de la válvula
- Etiqueta con el número de serie de la válvula
- Instrucciones de uso

Los instrumentos para la implantación de la prótesis valvular cardíaca On-X se suministran por separado **SIN ESTERILIZAR**, por lo que deben limpiarse y esterilizarse antes de usarlos, tal como se describe en la sección 8.5.

Tabla 1: Especificaciones de la válvula On-X (milímetros)

Designador de modelo	Tamaño/Tipo	Diámetro (de montaje) del anillo tisular (A)	Diámetro interno del orificio (D)	Diámetro externo del anillo de sutura (S)	Altura del perfil (cerrada) (h)	Altura del perfil (abierto) (H)	Área del orificio interno (mm²)
ONXAE-19*	Aórtica 19	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	Aórtica 21	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	Aórtica 23	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	Aórtica 25	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	Aórtica 27/29	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	Aórtica 19 Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	Aórtica 21 Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	Aórtica 23 Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	Aórtica 25 Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	Aórtica 27/29 Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	Aórtica 19 Anatómica	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	Aórtica 21 Anatómica	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	Aórtica 23 Anatómica	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	Aórtica 25 Anatómica	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	Aórtica 27/29 Anatómica	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMX-23**	Mitral 23	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXMX-25	Mitral 25	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXMX-27/29	Mitral 27/29	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXMX-31/33	Mitral 31/33	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* No disponible en todos los mercados ** No disponible en Estados Unidos

Consulte la Figura 1 para ver la ubicación de las dimensiones medidas. Los valores presentados son los nominales y se encuentran dentro de la banda de tolerancia.

8.3 Almacenamiento

La fecha de caducidad de la esterilidad de la prótesis valvular cardíaca On-X está indicada en la etiqueta del embalaje exterior. Se deberá mantener un adecuado control del inventario de modo que las prótesis con fechas de caducidad anteriores se implanten antes a fin de evitar que se sobrepase dicha fecha. Para proteger la válvula, guárdela en su caja exterior hasta que la vaya a utilizar. El entorno de almacenamiento debe estar limpio, fresco y seco.

8.4 Accesorios

La prótesis valvular cardíaca On-X está diseñada para ser utilizada solamente con instrumentos On-X de On-XLTI. Los instrumentos, suministrados por separado, se ofrecen como un equipo, que incluye medidores, rotadores, un soporte de instrumentos y un probador de valvas. Los instrumentos son reutilizables.

PRECAUCIÓN: Los medidores y soportes de instrumentos tienen porciones metálicas plegables. El plegado constante de estas porciones metálicas puede ocasionar fatiga y fracturas. Para evitar que el instrumento se rompa durante el uso, inspeccione la varilla para ver si tiene agrietamiento superficial antes y después del plegado. Si hay muestras de agrietamiento por fatiga del metal, el medidor y/o el soporte deberán desecharse y sustituirse. Llame al servicio de atención al cliente de On-XLTI para pedir repuestos.

PRECAUCIÓN: Los probadores y rotadores de valvas son flexibles, pero no están concebidos para plegarse de manera permanente.

Medidor

El medidor se usa para calibrar el diámetro del anillo tisular resultante después de preparar el anillo para el implante. El medidor tiene una varilla plegable en cada extremo. Los medidores son cilíndricos para las válvulas de 19 mm a 25 mm y cónicos para las válvulas de 27/29 mm y 31/33 mm (Figuras 3a y 3b). Para facilitar la selección del medidor, consulte la Tabla 2.

Medidores de réplica

Hay medidores de réplica aórtica para todas las medidas de válvulas aórticas (Figura 3a). Estos crean un modelo del perfil de la válvula aórtica On-X estándar. Se utilizan después de medir las configuraciones de anillo de sutura estándar, Conform-X y anatómico para asegurar el ajuste de la válvula aórtica sin obstruir las arterias coronarias. La forma de los medidores de réplica aórtica de tamaño de 19 a 25 permite establecer la colocación intrasupra-anular. El medidor de réplica aórtica de tamaño 27/29 sirve para establecer la posición intra-anular.

Figura 3a: Medidor y medidor de réplica

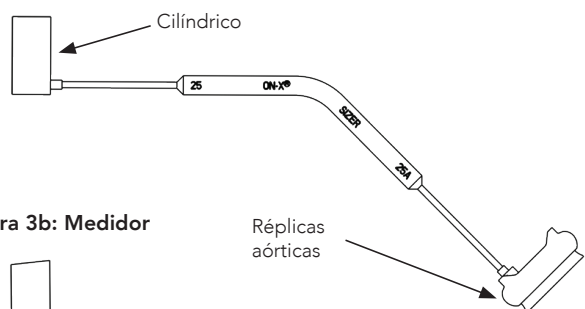


Figura 3b: Medidor

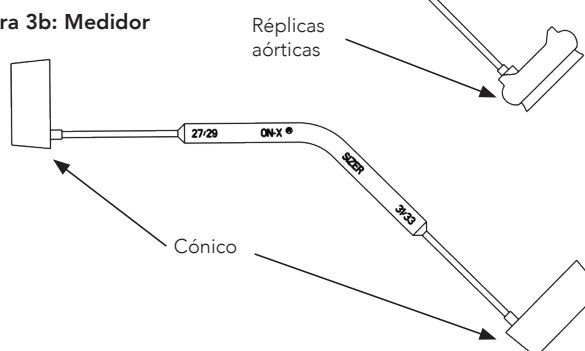


Tabla 2: Selección de medidores

Tamaño	Tipo de válvula	Selección del medidor		Posición del anillo de sutura
		Tipo de medidor	Usar medidor de réplica	
19	Aórtica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
21	Aórtica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
23	Aórtica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
25	Aórtica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
27/29	Aórtica	Cónico	SÍ	Intra-anular
19*	Aórtica Conform-X	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
21*	Aórtica Conform-X	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
23*	Aórtica Conform-X	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
25*	Aórtica Conform-X	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
27/29*	Aórtica Conform-X	Cónico	SÍ	Intra-anular
19*	Aórtica Anatómica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
21*	Aórtica Anatómica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
23*	Aórtica Anatómica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
25*	Aórtica Anatómica	Cilíndrico	SÍ	Intrasupra-anular
27/29*	Aórtica Anatómica	Cónico	SÍ	Intra-anular
23*	Mitral	Cilíndrico	NO	Supra-anular
25	Mitral	Cilíndrico	NO	Supra-anular
27/29	Mitral	Cónico	NO	Supra-anular
31/33	Mitral	Cónico	NO	Supra-anular
25/33	Mitral Conform-X	Cilíndrico o Cónico	NO	Supra-anular

* No disponible en todos los mercados

Soporte de instrumentos

El soporte de instrumentos (Figura 4) ayuda a sostener la válvula o el rotador durante la intervención quirúrgica. El soporte consta de mango, varilla maleable y punta.

Rotador

El rotador de la válvula (Figura 5) se utiliza para reorientar la válvula in situ y puede usarse para verificar la movilidad de las valvas. Consta de una cabeza de plástico que tiene en el centro un probador de movilidad de las valvas y un soporte.

El rotador se puede usar con o sin el soporte de instrumentos acoplado. Para conectar el rotador al soporte de instrumentos, inserte la punta del soporte directamente en la ranura situada en el extremo del mango del rotador. El rotador se ajusta en su sitio después de aplicar una ligera fuerza de inserción.

Probador de valvas

El probador de valvas (Figura 6) es una varilla flexible con puntas cónicas. El probador se puede utilizar para mover cuidadosamente las valvas a fin de verificar que se abren y cierran con facilidad.

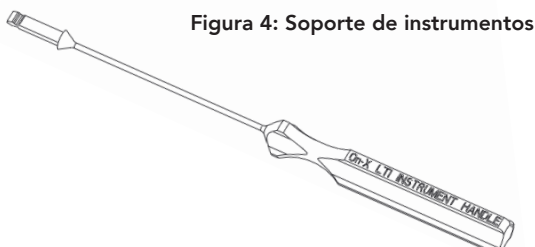


Figura 4: Soporte de instrumentos

Figura 5: Rotador

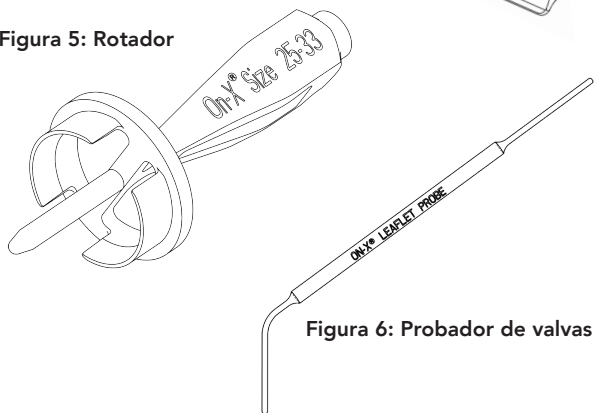


Figura 6: Probador de valvas

8.5 Limpieza y esterilización de accesorios

Los instrumentos de implantación de la prótesis valvular cardíaca On-X se suministran por separado SIN ESTERILIZAR, por lo que deben limpiarse y esterilizarse antes de utilizarlos. Deben realizarse los procedimientos de limpieza de instrumentos quirúrgicos estándar propios de los hospitales. Nota: Los instrumentos metálicos están hechos de titanio. Los instrumentos de plástico están hechos de polifenilsulfona. Los materiales utilizados en estos instrumentos pueden resistir esterilizaciones estándar por vapor y esterilizaciones por vapor rápidas.

ADVERTENCIA: Estos instrumentos **NO** se suministran estériles. Deberán limpiarse y esterilizarse correctamente antes de cada uso.

ADVERTENCIA: **NO** esterilice con otro método que no sea el de vapor. Si se usan otros métodos de esterilización, algunos elementos pueden sufrir daños.

ADVERTENCIA: El rotador debe separarse del soporte después de haberlo usado y antes de limpiarlo. Se requiere aplicar una fuerza mayor que la de inserción para desmontar el rotador del soporte.

9. INSTRUCCIONES DE USO

ADVERTENCIA: **NO** use la prótesis valvular cardíaca On-X si:

- la prótesis se ha caído, se ha dañado o se ha manejado incorrectamente de alguna manera;
- se ha sobrepasado la fecha de caducidad;
- se ha roto el sello hermético;
- el número de serie de la etiqueta no coincide con el número de serie de la etiqueta del contenedor.

9.1 Formación médica

No se requiere una formación especial para implantar la prótesis valvular cardíaca On-X. Las técnicas de implantación de esta prótesis son similares a las utilizadas para implantar cualquier prótesis valvular cardíaca mecánica.

9.2 Esterilización y reesterilización

La prótesis valvular cardíaca On-X se suministra estéril. Si la fecha de caducidad de la esterilidad se ha sobrepasado o, si al retirarlo de la caja externa, el contenedor de la válvula está dañado o se ha roto el sello de esterilidad, no utilice la válvula. Llame al servicio de atención al cliente de On-XLTI para devolver la válvula y recibir otra de recambio.

ADVERTENCIA: Si durante el procedimiento quirúrgico la válvula se extrae del contenedor pero no se utiliza, no se deberá volver a empaquetar ni a reesterilizar. En estas circunstancias, la válvula debe devolverse a On-XLTI. Llame al servicio de atención al cliente para obtener información antes de proceder a la devolución.

ADVERTENCIA: No vuelva a esterilizar la prótesis valvular cardíaca On-X.

9.3 Instrucciones de manipulación y preparación

PRECAUCIÓN: La prótesis debe manipularse solo con los instrumentos On-XLTI para prótesis valvular cardíaca On-X. Solamente pueden usarse los medidores On-XLTI de la prótesis valvular cardíaca On-X durante la selección del tamaño de la válvula; el uso de otros medidores puede tener como resultado la selección de una válvula incorrecta.

PRECAUCIÓN: Evite tocar las superficies de carbono de la válvula con los dedos enguantados o con instrumentos metálicos o abrasivos; el contacto puede causar daños en la superficie de la válvula que, si bien son inapreciables a simple vista, pueden provocar una disfunción estructural acelerada de la válvula o la salida de las valvas, o servir de base para la formación de trombos.

PRECAUCIÓN: Evite dañar la prótesis mediante la aplicación de fuerza excesiva en el orificio de la válvula o las valvas.

Enfermera circulante

1. Verifique la fecha de caducidad en la caja exterior.

ADVERTENCIA: NO utilice la prótesis valvular cardíaca On-X si se ha sobrepasado la fecha de caducidad. Si no se ha utilizado la válvula, el contenedor de plástico no está dañado y la fecha de caducidad de la esterilidad se ha sobrepasado, la válvula debe ser devuelta a On-XLTI.

2. Saque el contenedor de la válvula y los prospectos de la caja exterior. Inspeccione el contenedor para ver si está dañado.

ADVERTENCIA: NO utilice la prótesis valvular cardíaca On-X si la prótesis se ha caído, se ha dañado o se ha manejado incorrectamente de alguna forma. Si se han detectado daños, utilice otra válvula y póngase en contacto con el servicio de atención al cliente de On-XLTI para tramitar la devolución.

3. Rellene la tarjeta de registro del implante con los detalles pertinentes permitidos por la ley local y haga la devolución a On-XLTI tan pronto como sea posible. Esto permitirá registrar al paciente en la base de datos de seguimiento, lo cual es importante para avisos posteriores relacionados con la válvula. Entregue al paciente la tarjeta de registro o incorpórela al historial del paciente.

4. Abra el contenedor externo.

Envase exterior con tapa de rosca: Gire la tapa en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que se detenga y, después, levante la tapa del contenedor (Figura 7a).

Envase con tapa desprendible Tyvek®: Sujete la tapa por la esquina de la pestaña que se despega y tire hacia atrás en dirección al centro del contenedor (Figura 8a). Continúe tirando hasta que termine de quitar la tapa.

5. El instrumentista podrá retirar el contenedor interno esterilizado del contenedor externo levantando con cuidado la pestaña de la que se tira y que está fijada a la parte superior del contenedor interno (Figura 7b o Figura 8b). A su vez, el contenedor interno deberá colocarse en la bandeja de instrumentos. De manera alternativa, el contenedor interno puede colocarse en un campo estéril invirtiendo ligeramente el contenedor externo sobre el campo estéril (Figura 7c o Figura 8c) y permitiendo que el contenedor interno se deslice sobre el campo estéril.

Instrumentista o cirujano:

1. Verifique el sello hermético del contenedor interno.

ADVERTENCIA: NO utilice la prótesis valvular cardíaca On-X si el sello hermético se ha roto. En tal caso, utilice otra válvula y póngase en contacto con el servicio de atención al cliente de On-XLTI para tramitar la devolución.

Tapa de rosca

Figura 7a. Tapa exterior de rosca



Figura 7b. Apertura mediante pestaña de extracción



Figura 7c. O inversión sobre campo estéril

**Tapa desprendible**

Figura 8a. Tapa exterior desprendible

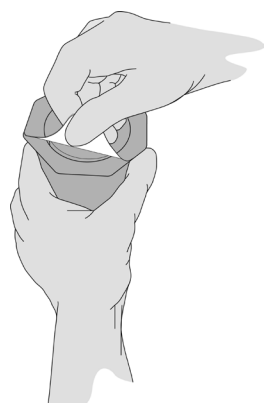


Figura 8b. Apertura mediante pestaña de extracción

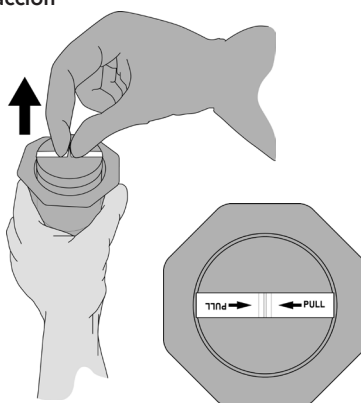
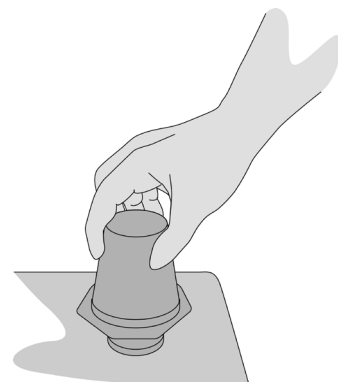


Figura 8c. O inversión sobre campo estéril



- Abra el contenedor interno torciendo levemente la tapa para romper los sellos herméticos (Figura 9), y levante la tapa para separarla de la base.
- Empuje la punta del soporte de instrumentos en la ranura del soporte de la válvula hasta que se ajuste firmemente en su sitio (Figura 10). Levante la válvula con cuidado para separarla del contenedor y deslice la placa del soporte fuera del soporte.

Agarre el anillo de sutura con cuidado y las manos enguantadas usando una tenaza ligera y gire delicadamente el soporte de instrumentos en cualquier dirección. La válvula debe rotar con soltura dentro del anillo de sutura. Termine la prueba de rotación con una marca de orientación alineada con el eje del pivote.

ADVERTENCIA: NO utilice la prótesis valvular cardíaca On-X si no rota con facilidad. Utilice otra válvula y póngase en contacto con el servicio de atención al cliente de On-XLTI para tramitar la devolución.

- Compare la etiqueta del número de serie con la etiqueta del contenedor externo.

ADVERTENCIA: NO utilice la prótesis valvular cardíaca On-X si el número de serie de la etiqueta no coincide con el de la etiqueta del contenedor. Utilice otra válvula y póngase en contacto con el servicio de atención al cliente de On-XLTI para tramitar la devolución.

Figura 9. Apertura del contenedor interno

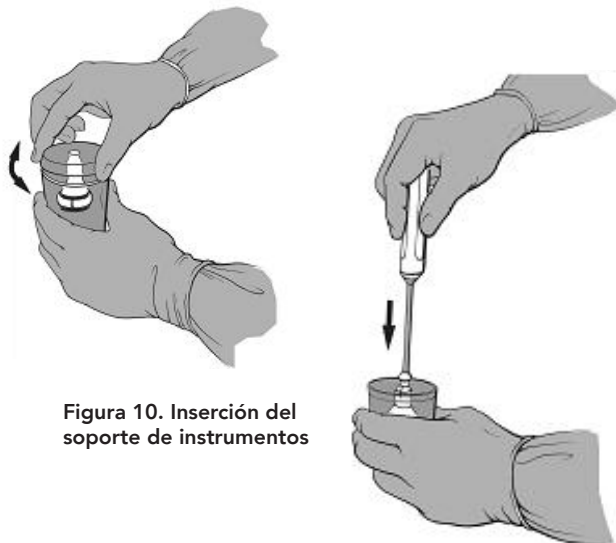


Figura 10. Inserción del soporte de instrumentos

- Retire la etiqueta con el número de serie cortando la sutura que la fija a la válvula. Si lo desea, puede usar la etiqueta para comprobar la esterilidad mediante técnicas de cultivo estándar inmediatamente después de haberla retirado.
- La válvula está lista para el implante. Para facilitar la colocación durante el procedimiento de implantación, la varilla del soporte de instrumentos se puede plegar sujetando los extremos del soporte y la varilla y doblando la varilla. No agarre la válvula.

ADVERTENCIA: NO utilice la válvula como palanca al plegar el soporte de instrumentos. La válvula se puede dañar y provocar un fallo mecánico.

9.4 Implantación del dispositivo

ADVERTENCIA: Antes de usarlos, todos los instrumentos accesorios deben limpiarse y esterilizarse de acuerdo con sus instrucciones correspondientes.

Dimensionamiento

Utilice solamente los medidores de la prótesis valvular cardíaca On-X cuando mida el anillo. Los medidores tienen extremos cilíndricos, cónicos y de réplica aórtica. Consulte la Tabla 2 para facilitar la selección del medidor.

Los medidores cilíndricos corresponden a las válvulas de tamaño de 19 mm a 25 mm. Los medidores cónicos corresponden a las válvulas de tamaño 27/29 mm y 31/33 mm. Estos tipos de medidores pueden utilizarse con válvulas aórticas y mitrales.

El tamaño correcto de una válvula se determina obteniendo un ajuste cómodo, no apretado, de la válvula en el anillo. Una vez que se encuentra un ajuste cómodo, el tamaño correspondiente de la válvula se indica mediante la identificación del medidor. Se pueden utilizar prótesis valvulares mitrales On-X Conform-X cuando el tamaño del ajuste cómodo está entre 25 y 33.

Los medidores de réplica aórtica se suministran para todos los tamaños de válvulas aórticas. Con las válvulas aórticas de tamaño de 19 mm a 25 mm se usan medidores de réplica aórtica para comprobar que la válvula aórtica puede instalarse correctamente en el anillo y que no se obstruyen las arterias coronarias. Las válvulas aórticas de 19 mm a 25 mm para configuraciones de anillo de sutura estándar, Conform-X y anatómico están diseñadas para ajustarse dentro del anillo en el momento del implante, de modo que el ensanchamiento de carbono expuesto descansa en el anillo y el anillo de sutura sea intrasupra-anular (Figura 11).

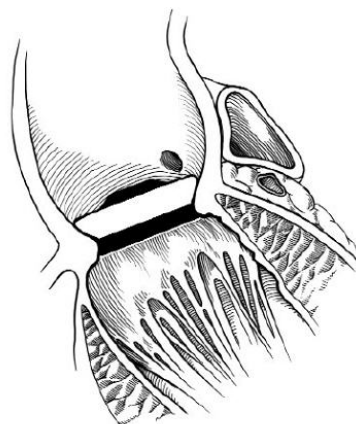
ADVERTENCIA: NO ajuste el tamaño del anillo de sutura de una válvula aórtica de 19 mm a 25 mm para que encaje en el anillo.

Las válvulas aórticas de 27/29 mm para configuraciones de anillo de sutura estándar, Conform-X y anatómico están diseñadas para colocarse en la posición intra-anular y disponen de un medidor de réplica que imita esta colocación.

Todas las válvulas mitrales, incluidas las prótesis valvulares cardíacas mitrales On-X Conform-X, están diseñadas para implantarse en posición supra-anular (Figura 12).

PRECAUCIÓN: No sobredimensione la válvula, ya que podría sufrir alteraciones en su funcionamiento.

Figura 11. Verificación de la válvula aórtica con medidores de réplica aórtica



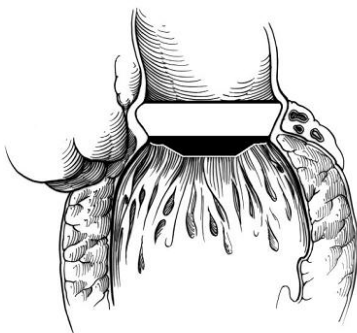
9.5 Técnicas de sutura

Las técnicas de sutura varían en función de las preferencias del cirujano a cargo del implante o del estado del paciente. La válvula aórtica está diseñada para que el anillo tisular empalme con el ensanchamiento del orificio. El consenso en general de los cirujanos es que la técnica de sutura discontinua de punto de colchonero sin eversión, con o sin compresas, ofrece la mejor colocación del anillo de la válvula con la superficie externa del ensanchamiento.

Por lo general las válvulas mitrales se implantan usando suturas de punto de colchonero con eversión, con o sin compresas, aunque las técnicas sin eversión y la sutura continua se han utilizado también con mucho éxito.

PRECAUCIÓN: Cuando asiente la válvula, asegúrese de que ningún material de sutura ni estructura anatómica obstaculicen el movimiento de las valvas. La capacidad de rotación de la válvula puede ser útil para evitar una patología residual anómala que pueda bloquear el movimiento de las valvas.

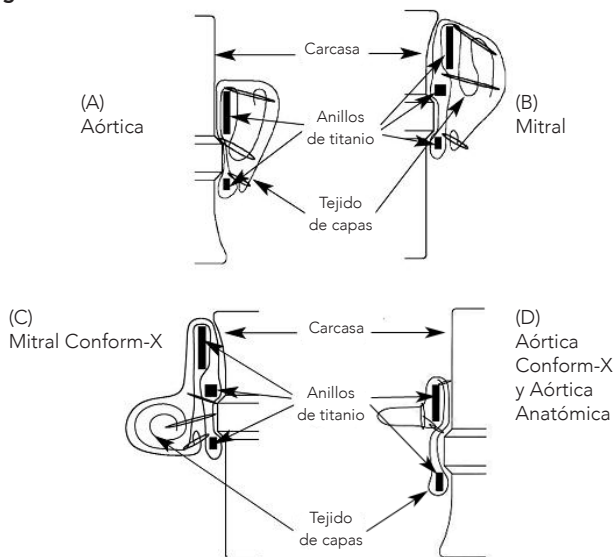
Figura 12. Posición supra-anular de la válvula



Las suturas deben pasar por el punto intermedio del anillo de sutura. Esto permite al anillo de sutura conservar su flexibilidad y adaptarse al anillo. También evita que la aguja de sutura tenga contacto con los anillos de titanio incorporados al anillo de sutura (Figura 13). Las marcas de orientación del anillo de sutura pueden usarse como referencia para colocar la sutura.

PRECAUCIÓN: Para el anillo de sutura anatómico, las suturas de las tres comisuras de la válvula deben corresponder con las tres marcas de orientación del anillo de sutura.

Figura 13. Secciones transversales del anillo de sutura

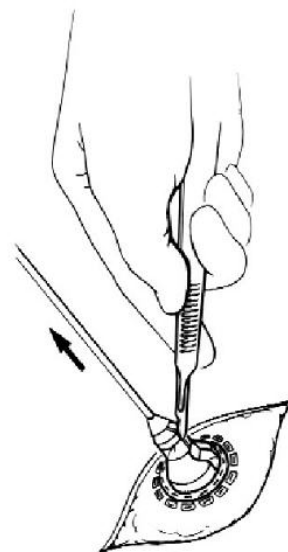


Cuando todas las suturas se han hecho, la válvula se introduce en el anillo y las suturas se atan. Para las válvulas aórticas, se sugiere que los 3 primeros puntos se aten de forma equidistante entre sí y en el punto medio entre las comisuras para estabilizar la válvula en el anillo. El soporte se retira de la válvula haciendo un corte en la sutura de retención, como se muestra en la Figura 14, y después se levanta cuidadosamente el soporte con el mango fuera de la válvula.

ADVERTENCIA: NO intente reinsertar el soporte en la válvula después de haberlo retirado. Las válvulas aórticas y mitrales utilizan soportes de válvula unidireccionales específicos para cada tipo de válvula. (Figura 2.)

PRECAUCIÓN: Los nudos de sutura deben recortarse casi a ras para evitar cualquier interferencia potencial con el movimiento de las valvas.

Figura 14. Extracción del soporte de la válvula



9.6 Evaluación del movimiento de las valvas y rotación de la válvula

Prueba del movimiento de las valvas

Una vez que se ha colocado la válvula, se debe probar el movimiento libre de las valvas. Para comprobar la movilidad de las valvas, use el probador de rotador o el probador de valvas para mover cuidadosamente las valvas y verificar que se abren y cierran con facilidad.

ADVERTENCIA: Pruebe la movilidad de las valvas solamente con el probador de valvas On-X de On-XLTI en el extremo del rotador.

Rotación

Si las valvas no se mueven libremente, haga girar con cuidado la válvula en cualquier dirección hasta que llegue a una posición en la que no haya interferencia con las valvas.

PRECAUCIÓN: No intente rotar la válvula si existe una resistencia significativa que impida la rotación. El par requerido para rotar la válvula in situ debe ser aproximadamente el mismo que el requerido al comprobar la rotación antes del procedimiento de implante. Si se requiere aplicar un par notablemente mayor para la rotación, no intente dicha rotación. Si la rotación es necesaria y no puede realizarse, retire la válvula.

El rotador se puede usar con o sin el soporte de instrumentos acoplado. Si es necesario, fije el soporte de instrumentos al rotador insertando la punta del soporte en la ranura del extremo del mango del rotador hasta que se ajuste firmemente en su sitio.

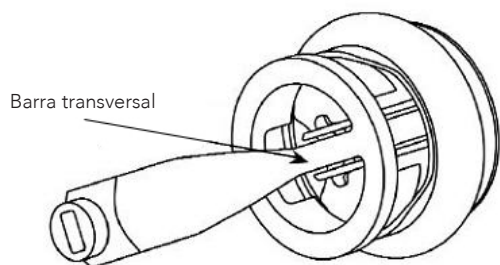
ADVERTENCIA: Utilice solamente el rotador On-X de On-XLTI para rotar la válvula in situ. Use solamente el rotador con la medida correspondiente. Si se usa un rotador con la medida incorrecta se puede dañar la válvula.

Con el probador de valvas del rotador entre las valvas y la barra transversal alineada con el eje pivotante de la valva, inserte cuidadosamente el rotador dentro de la válvula hasta que se asiente con facilidad en su lugar (Figura 15).

PRECAUCIÓN: No debe haber resistencia cuando inserte el rotador. Si nota resistencia, deténgase; retire y alinee el rotador antes de intentar insertarlo nuevamente.

Vuelva a comprobar el movimiento de las valvas después de la rotación. Si las valvas no giran libremente, retire la válvula.

Figura 15. Inserción del rotador de la válvula



9.7 Orientación de la válvula

Aórtica:

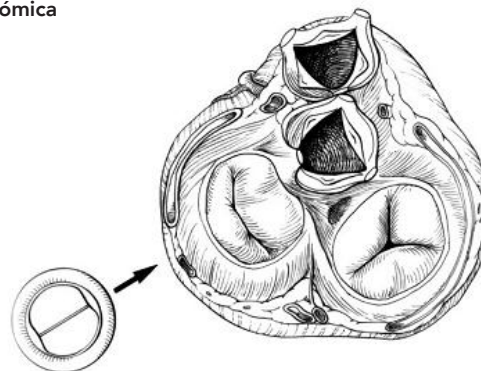
Basándose en los estudios clínicos, no existe una orientación preferente para las prótesis valvulares cardíacas aórticas On-X con las configuraciones de anillo de sutura estándar, Conform-X o anatómico.

PRECAUCIÓN: Una vez implantada la válvula, confirme visualmente que los orificios coronarios no tengan posibles interferencias.

Mitral:

Las referencias bibliográficas sugieren que el eje pivotante de la válvula mitral debe colocarse antianatómicamente. Consulte la Figura 16.

Figura 16. Eje pivotante de la válvula mitral en posición antianatómica



Mitral Estándar y Conform-X

10. INFORMACIÓN POSTOPERATORIA

10.1 Compatibilidad con imágenes de resonancia magnética (RM)

*Nota: Los siguientes resultados relacionados con la RM se aplican a todas las configuraciones de manguito de sutura y tamaños de prótesis valvulares cardíacas On-X.



Condicional a RM:

La prótesis valvular cardíaca mitral On-X Conform-X de tamaño 25-33* ha sido considerada condicional a resonancia magnética según la terminología especificada por la Sociedad Americana para pruebas de materiales (ASTM International), designación: F2503-08. Práctica estándar para marcar dispositivos médicos y otros elementos para la seguridad en el entorno de resonancia magnética. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pensilvania.

Las pruebas no clínicas demostraron que la prótesis valvular cardíaca mitral On-X Conform-X de tamaño 25-33 es condicional a resonancia magnética. Un paciente con este dispositivo puede someterse a exploración sin riesgo inmediatamente después de la implantación en las siguientes condiciones:

Campo magnético estático:

- Campo magnético estático de 3 Tesla o menos
- Campo magnético con un gradiente espacial máximo de 720 Gauss/cm o menos

Calentamiento relacionado con la RM:

En pruebas no clínicas, la prótesis valvular cardíaca mitral On-X Conform-X de tamaño 25-33 produjo el siguiente aumento de temperatura durante una RM realizada durante 15 minutos de exploración (es decir, por secuencia de impulsos) en el sistema de RM de 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X. M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Cambio máximo de temperatura +1,6 °C

Por lo tanto, los experimentos de calentamiento relacionados con la RM en la prótesis valvular cardíaca mitral On-X Conform-X de tamaño 25-33 a 3 Tesla usando una bobina de cuerpo de RF de transmisión/recepción en un sistema de RM con una SAR promediada para todo el cuerpo de 2,9 W/kg (es decir, asociada a un valor de calorimetría promediado para todo el cuerpo de 2,7 W/kg) indicaron que el mayor grado de calentamiento que se produjo en asociación con estas condiciones específicas fue igual o inferior a 1,6 °C.

Información de artefactos:

La calidad de la imagen de RM puede verse afectada si el área de interés está exactamente en la misma área o relativamente cerca de la posición de la prótesis valvular cardíaca mitral On-X Conform-X de tamaño 25-33. Por lo tanto, puede que sea preciso realizar una optimización de los parámetros de imagen de RM para compensar la presencia de este dispositivo.

Secuencia de pulsos	Tamaño de ausencia de señal (mm ²)	Orientación del plano
T1-SE	1.090	Paralelo
T1-SE	686	Perpendicular
GRE	1.478	Paralelo
GRE	1.014	Perpendicular

10.2 Devolución de productos

Para la devolución de cualquier producto se requiere la autorización previa del servicio de atención al cliente de On-XLTI. Para cualquier pregunta relacionada con la válvula o para la autorización de la devolución, llame al servicio de atención al cliente.

Licencia con los números de patente de EE. UU. 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; número de serie 09/010.449 permitido; número de serie 09/224.816 permitido; y otros permisos y patentes pendientes.

11. INFORMACIÓN DEL PACIENTE**11.1 Registro del paciente**

Cada paquete de válvula contiene una tarjeta de registro del paciente y una tarjeta de registro del implante. On-XLTI solicita que la tarjeta de registro del implante se rellene inmediatamente y se envíe la copia por correo al servicio de atención al cliente de On-XLTI. Para múltiples implantes de válvulas, rellene una tarjeta por cada una de las válvulas. On-XLTI usará esa información para fines informativos y como ayuda para reponer el inventario del hospital. Toda la información de los pacientes se mantiene estrictamente confidencial, y se puede denegar la divulgación de información sobre la identidad del paciente si está permitido por la ley.

11.2 Tarjeta de registro del paciente

La prótesis se proporciona con una tarjeta de registro del paciente. Se debe instar a los pacientes a rellenarla y llevarla consigo todo el tiempo.

11.3 Manual de información del paciente

On-XLTI tiene un manual a disposición de los pacientes, cuya entrega evalúa el médico en el momento de dar el alta al paciente. Puede obtener una copia de este manual si la solicita a un representante de ventas de On-XLTI.

12. EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD DE GARANTÍAS

Dada la posibilidad de que aparezcan las complicaciones que se han señalado anteriormente por el uso de cualquier prótesis valvular cardíaca y de que se produzcan daños antes, durante o después de la implantación, como también se ha señalado, On-XLTI garantiza únicamente que el producto cumple las especificaciones estándar de On-XLTI. On-XLTI no respalda ninguna otra garantía relacionada con el funcionamiento del producto durante su uso, y no asume responsabilidad en absoluto respecto a las consecuencias derivadas del uso de este producto. Es el comprador quien asume completamente el riesgo derivado de utilizar el producto. On-XLTI se exime de todas las demás garantías, respecto al producto, expresas o implícitas, incluidas, entre otras, aquellas relacionadas con la comercialización o idoneidad del producto para un fin específico. On-XLTI no se hará responsable de ninguna pérdida directa, especial, consecuencial o incidental con respecto al uso del producto. Ninguna persona tiene autorización para alterar estas condiciones ni para imputar a On-XLTI responsabilidad o garantía adicional alguna relacionada con el uso del producto.

APÉNDICE A

Información clínica que exige la FDA (EE. UU.)

1. REACCIONES ADVERSAS

El estudio previo a la comercialización que se llevó a cabo en Europa consistió en la implantación de un total de 184 prótesis valvulares cardíacas aórticas On-X en 184 pacientes de 11 centros. El tiempo medio de seguimiento fue de 2,2 años (intervalo de 0 a 4 años), con un total de 411,8 pacientes sometidos a seguimiento por año. En 229 pacientes de 16 centros se implantaron 229 válvulas mitrales. En este caso, el tiempo medio de seguimiento fue de 1,8 años (intervalo de 0 a 4,5 años), con un total de 417,9 pacientes sometidos a seguimiento por año.

Entre los pacientes con implante aórtico se registraron 7 fallecimientos durante el estudio, 2 de los cuales se atribuyeron a problemas relacionados con la válvula. Las causas de estos fallecimientos fueron tromboembolia prematura (1 paciente) y muerte repentina e inexplicable (1 paciente). En el caso de los pacientes con implante mitral se produjo un total de 18 fallecimientos durante el estudio, 3 de los cuales se relacionaron con la válvula. Las causas de estos fallecimientos fueron hemorragia incontrolada prematura (1 paciente) y muerte repentina e inexplicable (2 pacientes).

1.1 Reacciones adversas observadas

Las reacciones adversas de las que se informa en el estudio clínico se muestran en las Tablas 3 y 4.

2. ESTUDIOS CLÍNICOS

2.1 Ensayos previos a la comercialización

Los estudios clínicos de la prótesis valvular cardíaca On-X previos a la comercialización están diseñados para examinar la seguridad y la eficacia de la válvula en la valvuloplastia aórtica y mitral. Entre 1996 y 2000 se reclutó a pacientes de 11 centros que requerían una valvuloplastia aórtica separada para participar en un estudio internacional prospectivo multicéntrico no aleatorizado con controles retrospectivos. En el estudio internacional prospectivo multicéntrico no aleatorizado con controles retrospectivos que tuvo lugar entre 1996 y 2001 participaron pacientes candidatos a valvuloplastia mitral de 16 centros.

El grupo aórtico incluyó 184 pacientes (121 hombres y 63 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 80 años (promedio de 60,2 años). El seguimiento acumulativo fue de 411,8 pacientes por año, con un intervalo medio de seguimiento de 2,2 años (DE = 0,8 años, intervalo = 0 a 4,0 años). El grupo aórtico estaba formado por 229 pacientes (86 hombres y 143 mujeres) con edades comprendidas entre 21 y 78 años (promedio de 59,2 años). El seguimiento acumulativo fue de 417,9 pacientes por año, con un intervalo medio de seguimiento de 1,8 años (DE = 1,3 años, intervalo = 0 a 4,5 años). En las Tablas 5 y 6 se recogen los datos preoperatorios y quirúrgicos de los pacientes. En el Gráfico 1 se muestra el número de pacientes implantados frente a la duración del seguimiento. En la Tabla 7 aparece la información del implante por tamaño de válvula, incluidos el número de pacientes implantados y el número de pacientes por año.

Los criterios de valoración de la seguridad recogidos en los estudios fueron las complicaciones. La ausencia o presencia de determinadas complicaciones se confirmó mediante análisis de sangre. En las Tablas 3 y 4 se proporcionan los resultados de seguridad. Como criterios de valoración de la eficacia se usaron la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y la evaluación ecocardiográfica. Los datos de la NYHA y de los análisis de sangre se recopilaron antes, durante y después de la intervención; en este último caso transcurridos 3 meses, 6 meses, 1 año y, posteriormente, con periodicidad anual. Los datos hemodinámicos se obtuvieron en el momento del alta y al año. En las Tablas 8 y 9 se incluyen los resultados relacionados con la eficacia.

2.2 Ensayo de reducción del tratamiento anticoagulante de referencia posterior a la comercialización

Prospective Randomized On-X Anticoagulation (PROACT) es un estudio clínico diseñado para evaluar si en los pacientes con prótesis valvular cardíaca On-X es seguro y eficaz administrar un tratamiento anticoagulante menos agresivo que el actualmente recomendado en las directrices de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) o el American College of Chest Physicians (ACCP) para pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas de doble valva. El primer grupo en completar el reclutamiento y el análisis se utilizó para comparar el tratamiento anticoagulante estándar con el índice internacional normalizado (IIN) de referencia de 1,5 a 2,0 en pacientes de alto riesgo que requerían valvuloplastia aórtica (AVR).

Diseño del estudio y selección de pacientes

La parte del estudio PROACT dedicada a la AVR de alto riesgo fue un ensayo prospectivo controlado, aleatorizado y no ciego en el que se comparaban los resultados de la AVR con la válvula On-X. Se trataba de un ensayo multicéntrico en el que participaron 36 centros de Norteamérica, 35 de los cuales estaban en Estados Unidos y 1 en Canadá. El grupo de AVR en pacientes con alto riesgo de trombosis valvular y tromboembolia estaba formado por un total de 425 pacientes. El reclutamiento de pacientes del grupo de AVR de alto riesgo comenzó en junio de 2006 y terminó en octubre de 2009. Para redactar este informe se pusieron a disposición los datos de seguimiento recopilados hasta el 1 de septiembre de 2014. Los criterios de valoración principales fueron las tasas de trombosis valvular, tromboembolia, hemorragia, reoperación, explantación y mortalidad por cualquier causa o relacionada con la válvula, según lo establecido en las directrices de la Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) para estudios de las válvulas cardíacas. En la evaluación de ausencia de inferioridad entre los 2 grupos se utilizó una combinación de las tasas de trombosis valvular, tromboembolia y hemorragia, y un margen de ausencia de inferioridad del 1,5% (absoluto). En el cálculo del tamaño de la muestra se empleó una prueba de proporción unilateral con un tipo de error I de 0,05 y un exponente del 80% para demostrar la hipótesis de ausencia de inferioridad.

Crterios de inclusión de pacientes

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes con indicación clínica de AVR aislada.
2. Pacientes con el siguiente cuadro clínico, que los sitúa en el grupo de "alto riesgo": fibrilación auricular crónica, fracción de eyección ventricular izquierda < 30%, agrandamiento de la aurícula izquierda > 50 mm de diámetro, contrastes ecocardiográficos espontáneos en la aurícula izquierda, características patológicas vasculares, episodios neurológicos, hipercoagulabilidad (definida abajo), aneurisma ventricular izquierdo o derecho, ausencia de respuesta de las plaquetas a la aspirina o al clopidogrel y mujeres sometidas a estrogénoterapia de reposición.
3. Cirugía cardíaca simultánea, lo que incluye injerto de derivación de la arteria coronaria, reparación de la válvula mitral o tricúspide, reemplazo de aorta ascendente y procedimiento maze.
4. Pacientes adultos (edad mínima de 18 años).

Crterios de exclusión de pacientes

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Valvuloplastia derecha
2. Valvuloplastia doble (aórtica y mitral)
3. Pacientes con endocarditis activa en el momento de la implantación
4. Tromboflebitis o episodio tromboembólico confirmados o supuestos ocurridos con anterioridad o resueltos durante el año anterior al reclutamiento
5. Pacientes en situación de emergencia

En los pacientes AVR, la hipercoagulabilidad se definió mediante la realización de los siguientes análisis de sangre antes de la intervención y del comienzo del tratamiento con warfarina: resistencia a la proteína C activada (mutación en el factor V de Leiden), mutación en protrombina, actividad de la antitrombina III, actividad de la proteína C, actividad de la proteína S, actividad del factor VIII y colesterol de lipoproteína de baja densidad. La resistencia a la aspirina o al clopidogrel en pacientes AVR se definió a partir de los resultados de los análisis de laboratorio siguientes: 11-dehidrotromboxano B2 B2 (luego cambiado a tromboxano A2 en sangre) en orina para aspirina e inhibición de P2Y12 para clopidogrel.

Asignación aleatoria a grupos de estudio y control

A todos los pacientes se prescribió el tratamiento habitual con warfarina con un IIN de referencia de 2,0 a 3,0, además de 81 mg diarios de aspirina durante los 3 primeros meses posteriores a la intervención. La aleatorización se llevó a cabo 90 días después de la intervención mediante el empleo del algoritmo de aleatorización Mersenne Twister estándar en un módulo en línea.

Grupo de estudio: Durante los 3 primeros meses del posoperatorio se utilizó warfarina con un IIN de referencia de 2,0 a 3,0, además de 81 mg de aspirina al día. Después de estos 3 meses, la dosis de warfarina se redujo hasta un IIN de referencia de 1,5 a 2,0, y se mantuvo la dosis de 81 mg de aspirina al día.

Grupo de control: En los meses del estudio posteriores a la intervención se utilizó warfarina con un IIN de referencia de 2,0 a 3,0 y 81 mg de aspirina al día.

Los pacientes del grupo de estudio que tuvieron algún episodio tromboembólico se pasaron al tratamiento anticoagulante estándar (IIN de 2,0 a 3,0 y 81 mg de aspirina al día), aunque permanecieron en el grupo de estudio por intención de tratar.

Crterios de valoración principales

En los criterios de valoración más importantes se incluyen episodios de hemorragia grave o leve, accidente isquémico transitorio (AIT), accidente cerebrovascular isquémico, tromboembolia periférica, trombosis valvular, una combinación de los mismos, reoperación, explantación y mortalidad por cualquier causa o relacionada con la válvula.

Crterios de valoración secundarios

En los criterios de valoración secundarios se incluyen endocarditis, hemólisis, anemia hemolítica, fuga perivalvular, disfunción estructural y no estructural, clasificación funcional posoperatoria de la New York Heart Association (NYHA) y hemodinámica ecocardiográfica (gradiente máximo y medio, área valvular y reflujo valvular).

Programa de seguimiento

El seguimiento se llevó a cabo mediante la visita de los pacientes a los centros del estudio 3 meses, 6 meses y 1 año después de la intervención, y con periodicidad anual a partir de ese momento durante un intervalo de tiempo de 2 a 5 años, u 8 años como máximo, hasta alcanzar la cifra de 800 pacientes por año que exige la FDA. Durante estas visitas se sometía a los pacientes a exploración mediante electrocardiografía o ecocardiografía, en función de los requisitos del protocolo y de si era indicado clínicamente. El seguimiento de los pacientes tratados con warfarina incluía una prueba de IIN semanal realizada en casa por medio de un número de teléfono central o de una base de datos en línea. El periodo de seguimiento finalizó el 1 de septiembre de 2014 y se completó en el 98% de los pacientes.

Manejo de IIN

Todos los pacientes recibieron un monitor de IIN a medida que se les asignaba a un grupo. El control de IIN se llevó a cabo de forma semanal mediante pruebas realizadas en casa. Los centros clínicos regularon la dosis de warfarina para reducir en lo posible la variación de IIN y aumentar al máximo el tiempo en el intervalo del IIN de referencia. A partir de las pruebas realizadas cada mes se determinó si los pacientes realizaban la monitorización en casa.

Análisis estadístico

Se publicaron estadísticas descriptivas de las medidas numéricas, incluidas la desviación estándar y la desviación media. Se consideró que las reacciones adversas prematuras eran las que se producían antes de la aleatorización y se calcularon como porcentaje. El cálculo del porcentaje linearizado de reacciones adversas tardías (tras la aleatorización) en %/pacientes por año (pt-año) se basó en la población para análisis de seguridad, incluidos todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Se calcularon las curvas de la tabla de mortalidad de Kaplan-Meier para los datos de tiempo transcurrido hasta el episodio entre el momento de la aleatorización y el primer episodio. En estos análisis se utilizó la versión 9.2 del software estadístico Statistical Analysis Systems (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

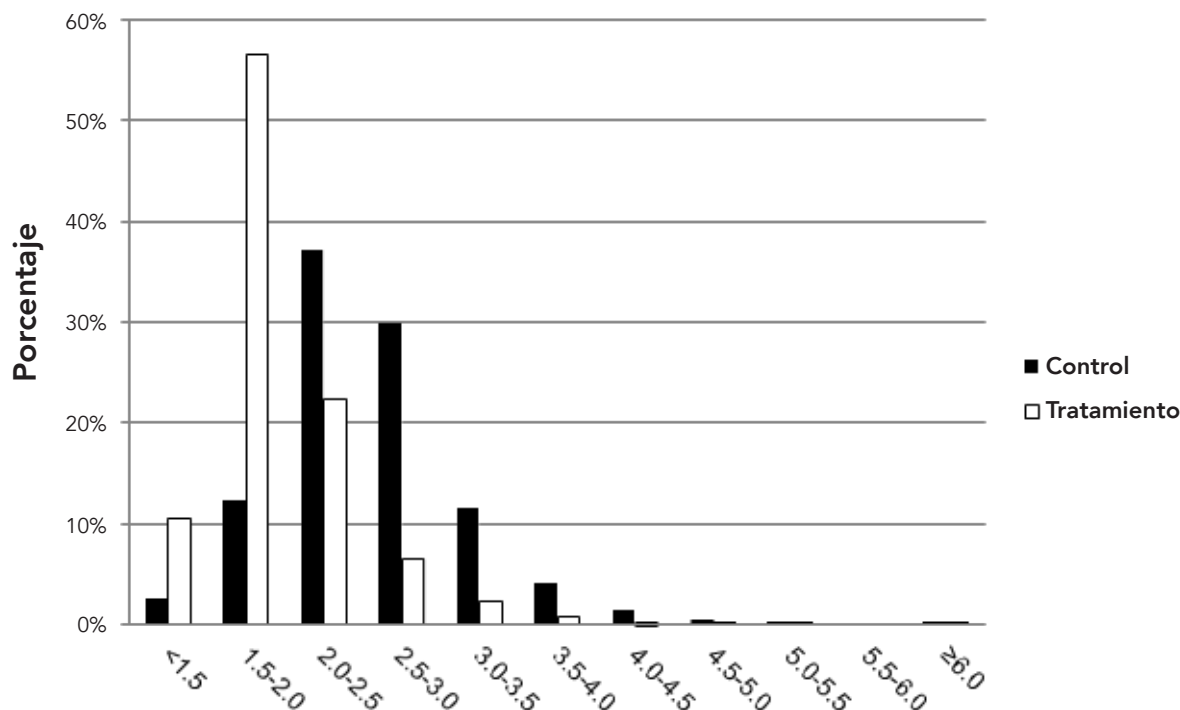
Entre junio de 2006 y octubre de 2009 se reclutó a 425 pacientes para el grupo AVR de alto riesgo del ensayo PROACT. Después de 3 meses de posoperatorio, 185 de estos 425 pacientes se asignaron de forma aleatoria al grupo de estudio y 190 acabaron en el grupo de control. El periodo de seguimiento duró una media de 3,82 años, hasta el 1 de septiembre de 2014 (878,6 pt-años para el grupo de control y 766,2 pt-años para el grupo de estudio). Los 50 pacientes restantes se descartaron antes de la aleatorización por los motivos siguientes: muerte (n = 8), exclusión a causa de reacciones adversas según protocolo (n = 10), cirugía diferente o ninguna cirugía (n = 14), retirada por paciente o médico (n = 11), criterio de exclusión del protocolo (n = 3), explantación (n = 1) e incumplimiento del seguimiento (n = 3). Los pacientes del grupo de control tenían una edad media de $55,8 \pm 12,0$ años (intervalo 22 - 85) en el momento de someterse a la intervención, mientras que la edad media era de $54,1 \pm 13,0$ años (intervalo 20 - 83) en el caso del grupo de estudio (p =

0,187). En los grupos de control y estudio, el 81% y el 80% de los pacientes eran hombres, respectivamente (p = 0,898).

La comparación entre los 2 grupos de características patológicas de la válvula natural, la lesión valvular, la clasificación funcional preoperatoria de la New York Heart Association (NYHA), los factores clínicos de riesgo y los resultados anómalos de los análisis de laboratorio figuran en la Tabla 10. No se han encontrado diferencias importantes desde el punto de vista estadístico.

Se consideró que cumplieron los requisitos mínimos los pacientes que realizaron las pruebas al menos dos veces, lo que supone el doble de frecuencia que la monitorización de IIN convencional en un paciente ambulatorio. Los pacientes que realizaron las pruebas de 2 a 3 veces al mes se consideraron plenamente conformes. Una situación ideal de monitorización en casa habría supuesto un intervalo medio entre pruebas de 7 días. En este estudio, el intervalo medio entre pruebas fue de 9 días en ambos grupos. Más del 80% de los pacientes cumplía mínimamente los procedimientos de monitorización en casa, > 20% cumplía los procedimientos a la perfección y el 96% de todos ellos intentó hacer una prueba en casa al menos una vez. Por último, el 4% de los pacientes se negó a realizar la monitorización de IIN en casa y prefirió acudir al médico para hacerlo. El IIN medio fue de $1,89 \pm 0,49$ (mediana 1,80) en los pacientes del grupo de estudio (referencia, 1,5 – 2,0) y de $2,50 \pm 0,63$ (mediana 2,40) en el grupo de control (referencia, 2,0 – 3,0).

Figura 17. Distribución de IIN



En la Figura 17 se muestra la distribución de los valores de IIN medidos por grupo, lo que demuestra que en el grupo de estudio se mantuvieron los niveles más bajos de IIN. El porcentaje de mediciones de IIN incluidas en el intervalo de referencia fue del 64,1% en el caso del grupo de estudio, y del 70,4% en el grupo de control. El porcentaje correspondiente al grupo de estudio fue similar al del grupo de control, a pesar de que el intervalo de referencia era más limitado. La media y la mediana de IIN estaban dentro del intervalo de referencia en ambos grupos. El porcentaje de lecturas con valores $> 3,0$ o $< 1,5$ fue del 17,3% en el grupo de control y del 13,5% en el grupo de estudio, respectivamente.

En la Tabla 11 aparecen los resultados de episodios con criterios de valoración principales. Los porcentajes linealizados de episodios tardíos demuestran que el grupo de estudio experimentó menos episodios de hemorragia grave y leve.

Ambos grupos parecen presentar un porcentaje similar de episodios de trombosis. La diferencia entre los 2 grupos en cuanto a episodios de hemorragia fue considerablemente mejor en el grupo de estudio. Asimismo, ambos grupos presentaron tasas de mortalidad similares. El porcentaje de episodios secundarios relacionados con la válvula que no aparecen en la Tabla 11 también fue similar en ambos grupos ($< 1\%/pt$ -año).

En los primeros 30 días antes de la aleatorización se produjo el fallecimiento de 4 pacientes y otros 4 más fallecieron en el plazo de 30 a 90 días. Las 4 muertes prematuras se produjeron en los 2 días siguientes a la intervención por choque cardíaco, insuficiencia multiorgánica, insuficiencia biventricular e insuficiencia renal ateroembólica. Los 4 fallecimientos ocurridos entre 30 y 90 días después de la intervención fueron muertes súbitas de causa desconocida o se debieron a endocarditis protésica, hemorragia cerebral y arritmia.

La incidencia de muerte súbita fue similar en ambos grupos (3 en cada grupo) tras la aleatorización. En el grupo de control se produjeron 3 muertes de origen cardíaco, y ninguna en el grupo de estudio. Las muertes relacionadas con la válvula incluyeron 2 episodios de hemorragia cerebral y 1 episodio de hemorragia gastrointestinal en el grupo de control, y 1 accidente cerebrovascular isquémico y 1 episodio de hemorragia cerebral en el grupo de estudio. Un dictamen independiente estableció que el resto de fallecimientos ocurridos con posterioridad (7 en cada grupo) no guardó relación con la válvula.

Una evaluación cualitativa de las reoperaciones y las explantaciones reveló que los tipos y las causas de las mismas fueron similares en ambos grupos. El procedimiento quirúrgico más habitual antes de la aleatorización fue la reexploración por hemorragia perioperatoria, realizada en 22 ocasiones (el 5,2% de 425 pacientes o cerca de la mitad de todos los episodios hemorrágicos perioperatorios). El segundo procedimiento más frecuente fue la implantación del nuevo marcapasos en un plazo de 14 días, lo que ocurrió en 19 casos (el 4,5% de 425 pacientes). Los demás procedimientos prematuros se debieron a casos ocurridos una vez de hemorragia gastrointestinal, endocarditis protésica, recableado del esternón y embarazo oculto. Tras la aleatorización, las reoperaciones relacionadas con la válvula se debieron a endocarditis protésica, fuga perivalvular, trombosis, trombolectomía periférica, hemorragia y trasplante de corazón. En general, el porcentaje de

reoperaciones tras la aleatorización fue del 0,46%/pt-año en el grupo de control y del 0,91%/pt-año en el grupo de estudio, mientras que el porcentaje de explantaciones fue del 0,34% y 0,91% respectivamente. Los tipos y números de reoperaciones y explantaciones fueron similares en ambos grupos.

AIT se definió como un déficit neurológico de ≤ 3 días de duración. En el grupo de control se produjeron siete (7) AIT con una duración media de 1,6 días, mientras que en el grupo de estudio tuvieron lugar 11 casos de 1 día de duración por término medio. A pesar de que los pacientes experimentaron ceguera transitoria, entumecimiento, debilidad u hormigueo, no se apreciaron problemas de circulación ni ningún infarto cerebral reciente en los TAC o las resonancias magnéticas. En el grupo de control se registraron siete (7) accidentes cerebrovasculares isquémicos, y 6 en el grupo de estudio. Aunque 3 pacientes de cada grupo superaron el accidente en 3 días, los resultados de la TAC y la resonancia magnética fueron positivos. Cuatro (4) pacientes del grupo de control y 2 pacientes del grupo de estudio experimentaron un déficit neurológico permanente, y 1 paciente del grupo de estudio murió el segundo día de posoperatorio a causa de un derrame cerebral. La incidencia de episodios de tromboembolia con secuelas neurológicas en los 2 grupos fue similar, como se muestra en la Tabla 11.

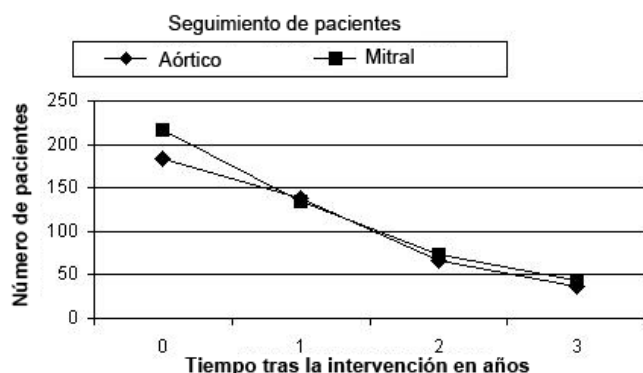
La diferencia entre la trombosis valvular y la tromboembolia era cualitativa, puesto que los 4 episodios de trombosis valvular se produjeron en pacientes que habían dejado de tomar warfarina en contra de la opinión del médico. Estos casos se solucionaron por medio de la explantación de la válvula (1 paciente del grupo de control y 1 paciente del grupo de estudio), de una trombolectomía en 1 paciente, y de forma espontánea en 1 paciente que reanudó el tratamiento con warfarina. Los 4 pacientes se recuperaron.

De los episodios relacionados con los criterios de valoración principales en los grupos de control y estudio juntos, 46 fueron episodios de hemorragia grave, 44 fueron episodios de hemorragia leve, 13 fueron accidentes cerebrovasculares isquémicos y 18 fueron AIT. Los episodios de hemorragia grave se clasificaron en 5 episodios de hemorragia cerebral, 27 episodios de hemorragia gastrointestinal, 3 hematomas, 2 hemorragias nasales y 9 episodios hemorrágicos de otro tipo. Los episodios de hemorragia cerebral provocaron 3 muertes y 2 deficiencias permanentes. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos ocasionaron 1 fallecimiento y 6 deficiencias permanentes; 6 pacientes se recuperaron por completo en menos de 3 días. En la Tabla 11 aparecen los episodios hemorrágicos y cerebrales ocurridos en el grupo de control y en el grupo de estudio.

Para demostrar las hipótesis del estudio se realizaron los análisis de ausencia de inferioridad que aparecen en la Tabla 12. Estos análisis demuestran la ausencia de inferioridad del grupo de estudio con respecto al grupo de control con un margen del 1,5%. El protocolo también exigía establecer comparaciones con criterios objetivos de funcionamiento (OPC), como se muestra en la Tabla 13. El estudio se consideró satisfactorio si el porcentaje de OPC resultaba ser menor que el doble del OPC correspondiente, como se aprecia en la tabla.

Gráfico 1: Seguimiento del paciente a lo largo del tiempo

Pacientes con implante aórtico N = 184,
seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año
Pacientes con implante mitral N = 229,
seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año



Pacientes sometidos a seguimiento, Nf	Alta	1 año tras la intervención	2 años tras la intervención	3 años tras la intervención
	Aórtica	184	138	66
Mitral	216	134	74	44

Tabla 3: Porcentaje de reacciones adversas observadas en la valvuloplastia aórtica¹

Todos los pacientes implantados, N = 184, seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año

Complicación	Episodios prematuros		Episodios tardíos ²		Ausencia de episodios ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-año	1 año tras la intervención (n=138)	3 años tras la intervención (n=37)
Mortalidad (todos)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalidad (relacionada con la válvula)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocarditis	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Explantación	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemólisis⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (todos)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorragia (grave)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Fuga perivalvular (todos)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Fuga perivalvular (grave)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Disfunción no estructural de la válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Reoperación (relacionada con la válvula)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Disfunción estructural de la válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolia	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombosis	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- En los datos no se incluyen los resultados de la valvuloplastia doble.
- Cálculo de los episodios tardíos como porcentaje linealizado basado en el total de pacientes por año.
- El cálculo de la ausencia de episodios se ha basado en el método Kaplan-Meier. SE = error estándar
- n = número de pacientes incluidos en cada categoría; N = número total de pacientes que participan en el estudio.
- En los análisis de sangre realizados en un laboratorio central se determinó que la válvula produce un nivel bajo de hemólisis totalmente compensada caracterizada por un aumento de SLDH con un valor medio incluido en el intervalo normal, una reducción de la haptoglobina por debajo de los niveles normales en el 69% de los pacientes con valvuloplastia aórtica (AVR) y el 65% de los pacientes con valvuloplastia mitral (MVR) durante el primer año, y todos los demás analitos dentro del intervalo normal.
- Se informó de los anticoagulantes utilizados. El índice internacional normalizado de referencia era de 2,5 a 3,5 en AVR y de 3,0 a 4,5 en MVR.

Tabla 4: Porcentaje de reacciones adversas observadas en la valvuloplastia mitral¹

Todos los pacientes implantados, N = 229, seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año

Complicación	Episodios prematuros		Episodios tardíos ²		Ausencia de episodios ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-año	1 año tras la intervención (n=134)	3 años tras la intervención (n=44)
Mortalidad (todos)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalidad (relacionada con la válvula)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocarditis	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Explantación	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemólisis⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (todos)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorragia (grave)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Fuga perivalvular (todos)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Fuga perivalvular (grave)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Disfunción no estructural de la válvula	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Reoperación (relacionada con la válvula)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Disfunción estructural de la válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolia	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombosis	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- En los datos no se incluyen los resultados de la valvuloplastia doble.
- Cálculo de los episodios tardíos como porcentaje linearizado basado en el total de pacientes por año.
- El cálculo de la ausencia de episodios se ha basado en el método Kaplan-Meier. SE = error estándar
- n = número de pacientes incluidos en cada categoría; N = número total de pacientes que participan en el estudio.
- En los análisis de sangre realizados en un laboratorio central se determinó que la válvula produce un nivel bajo de hemólisis totalmente compensada caracterizada por un aumento de SLDH con un valor medio incluido en el intervalo normal, una reducción de la haptoglobina por debajo de los niveles normales en el 69% de los pacientes AVR y el 65% de los pacientes MVR durante el primer año, y todos los demás analitos dentro del intervalo normal.
- Se informó de los anticoagulantes utilizados. El índice internacional normalizado de referencia era de 2,5 a 3,5 en AVR y de 3,0 a 4,5 en MVR.

Tabla 5: Datos preoperatorios de los pacientes**Datos preoperatorios de la válvula aórtica de los pacientes**

Todos los pacientes implantados, N = 184, seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año

Características del paciente	N	% (n/N) ¹
Edad en años en el momento del implante	60,2 ± 8,4	
Sexo:		
• Hombre	121	65,8%
• Mujer	63	34,2%
Clasificación NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Desconocida	0	0,0%
Lesión valvular:		
• Estenosis	86	46,7%
• Insuficiencia	39	21,2%
• Mixta	59	32,1%
• Otra	0	0%

Notas: 1. n = número de pacientes incluidos en cada categoría; N = número total de pacientes que participan en el estudio.

Datos preoperatorios de la válvula mitral de los pacientes

Todos los pacientes implantados, N = 229, seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año

Características del paciente	N	% (n/N) ¹
Edad en años en el momento del implante	59,2 ± 10,6	
Sexo:		
• Hombre	86	37,6%
• Mujer	143	62,4%
Clasificación NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Desconocida	4	1,7%
Lesión valvular:		
• Estenosis	29	12,7%
• Insuficiencia	111	48,5%
• Mixta	87	38,0%
• Otra	2	0,9%

Notas: 1. n = número de pacientes incluidos en cada categoría; N = número total de pacientes que participan en el estudio.

Tabla 6: Datos quirúrgicos de los pacientes¹

Datos quirúrgicos de la válvula aórtica de los pacientes

Todos los pacientes implantados, N = 184,
seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año

Variable	Categoría ¹	n	% (n/N) ²	
Etiología ³	Cálcica	92	50,0%	
	Degenerativa	51	27,7%	
	Reumática	24	13,0%	
	Congénita	18	9,8%	
	Endocarditis	8	4,4%	
	Disfunción de la prótesis valvular	0	0,0%	
	Otras	6	3,3%	
	Procedimientos simultáneos ³	Ninguno	141	76,7%
Injerto de derivación de la arteria coronaria		21	11,4%	
Miotomía		10	5,4%	
Reparación mitral		5	2,7%	
Reparación o valvuloplastia aórtica		4	2,2%	
Reparación tricúspide		1	0,5%	
Puente muscular		1	0,5%	
Valvuloplastia tricúspide		0	0,0%	
Explantación del anillo de anuloplastia		0	0,0%	
Procedimiento maze		0	0,0%	
Cierre de la orejuela auricular		0	0,0%	
Reparación del aneurisma ventricular		0	0,0%	
Otros		0	0,0%	
Condiciones preexistentes ³		Hipertensión sistémica	90	48,9%
	Hiperlipidemia	83	45,1%	
	Angina	42	22,8%	
	Arteriopatía coronaria	42	22,8%	
	Diabetes mellitus	33	17,9%	
	Arritmia auricular	25	13,6%	
	Disfunción ventricular izquierda	23	12,5%	
	Insuficiencia cardíaca congestiva	22	12,0%	
	Infarto de miocardio	12	6,5%	
	Accidente cerebrovascular	10	5,4%	
	Enfermedad de las arterias carótidas	7	3,8%	
	Endocarditis	4	2,2%	
	Miocardopatía	3	1,6%	
	Implante de marcapasos	2	1,1%	
	Injerto de derivación de la arteria coronaria	1	0,5%	
	Valvuloplastia aórtica anterior	1	0,5%	
	Valvuloplastia mitral anterior	0	0,0%	
	Otros	27	14,8%	
	Tamaño de la válvula	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%	

Datos quirúrgicos de la válvula mitral de los pacientes

Todos los pacientes implantados, N = 229,
seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año

Variable	Categoría ¹	N	% (n/N) ²
Etiología ³	Reumática	86	37,6%
	Degenerativa	62	27,1%
	Cálcica	36	15,7%
	Endocarditis	16	7,0%
	Disfunción de la prótesis valvular	6	2,6%
	Congénita	4	1,8%
	Otras	38	16,6%
	Procedimientos simultáneos ³	Ninguno	130
Injerto de derivación de la arteria coronaria		44	19,2%
Reparación tricúspide		22	9,6%
Cierre de la orejuela auricular		12	5,2%
Reparación mitral		12	5,2%
Procedimiento maze		12	5,2%
Cierre del defecto del tabique		8	3,5%
Reparación de aneurisma ventricular		3	1,3%
Muscularización		2	0,9%
Valvuloplastia tricúspide		1	0,4%
Explantación del anillo de anuloplastia		1	0,4%
Condiciones preexistentes ³	Arritmia auricular	137	59,3%
	Hipertensión pulmonar	108	46,8%
	Hipertensión sistémica	88	38,1%
	Hiperlipidemia	88	38,1%
	Insuficiencia cardíaca congestiva	80	34,6%
	Otras	77	33,3%
	Arteriopatía coronaria	67	29,0%
	Tabaquismo	64	27,7%
	Disfunción ventricular izquierda	47	20,4%
	Accidente cerebrovascular	43	18,6%
	Diabetes mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Infarto de miocardio	30	13,0%
	Hipertiroidismo	27	11,7%
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	25	10,8%
	Endocarditis	18	7,8%
	Úlcera gastrointestinal	18	7,8%
	Insuficiencia renal crónica	13	5,6%
	Enfermedad de las arterias carótidas	12	5,2%
	Injerto de derivación de la arteria coronaria	10	4,4%
Cáncer	10	4,4%	
Valvuloplastia mitral anterior	9	3,9%	
Miocardopatía	8	3,5%	
Implante de marcapasos	6	2,6%	
Tamaño de la válvula	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Notas:

- Ordenado en función de la frecuencia con que se produce, excepto en el caso del tamaño de válvula.
- n = número de pacientes incluidos en cada categoría; N = número total de pacientes que participan en el estudio.
- Puede ser más de una por paciente.

Tabla 7: Número de implantes y años por tamaño de válvula

Número de pacientes con implante aórtico y número de pacientes/año por tamaño de válvula

Todos los pacientes implantados, N = 184,
seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año

	Número por tamaño de válvula					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Número de pacientes implantados	17	35	70	38	24	184
Número de pacientes/año	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Número de pacientes con implante mitral y número de pacientes/año por tamaño de válvula

Todos los pacientes implantados, N = 229,
seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año

	Número por tamaño de válvula			Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Número de pacientes implantados	33	131	65	229
Número de pacientes/año	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabla 8: Eficacia de la válvula

Eficacia de la válvula aórtica, clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)¹

Todos los pacientes implantados, N = 184,
seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año

Clase NYHA	Evaluación preoperatoria (Nd = 184)		Evaluaciones posoperatorias					
			1 año (10-14 meses) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 años (22-26 meses) (Nf = 66, Nd = 66)		3 años (34-38 meses) (Nf = 37, Nd = 36)	
			N ³	% (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
Indeterminada ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Inexistente ⁵	0	N/D	9	N/D	0	N/D	1	N/D

Notas:

- En los datos no se incluyen los resultados de la valvuloplastia doble.
- Nf = número de pacientes sometidos a seguimiento (reproducidos del Gráfico 1); Nd = número de pacientes de los que se han recopilado datos de NYHA (no incluidos los pacientes sin datos).
- n = número de pacientes en cada categoría.
- Indeterminada significa que los datos se han recopilado, pero que no se ha podido determinar la clase durante el examen.
- Inexistente se refiere a la diferencia entre el número de pacientes sometidos a seguimiento (Nf) y el número de pacientes de los que se han recopilado datos NYHA (Nd).

Eficacia de la válvula mitral, clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)¹

Todos los pacientes implantados, N = 229,
seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año

Clase NYHA	Evaluación preoperatoria (Nd = 229)		Evaluaciones posoperatorias					
			1 año (10-14 meses) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 años (22-26 meses) (Nf = 74, Nd = 69)		3 años (34-38 meses) (Nf = 44, Nd = 42)	
			N ³	% (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
Indeterminada ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Inexistente ⁵	0	N/D	7	N/D	5	N/D	2	N/D

Notas:

- En los datos no se incluyen los resultados de la valvuloplastia doble.
- Nf = número de pacientes sometidos a seguimiento (reproducidos del Gráfico 1); Nd = número de pacientes de los que se han recopilado datos de NYHA (no incluidos los pacientes sin datos).
- n = número de pacientes en cada categoría.
- Indeterminada significa que los datos se han recopilado, pero que no se ha podido determinar la clase durante el examen.
- Inexistente se refiere a la diferencia entre el número de pacientes sometidos a seguimiento (Nf) y el número de pacientes de los que se han recopilado datos NYHA (Nd).

Tabla 9: Eficacia, resultados hemodinámicos

Eficacia, resultados hemodinámicos de la válvula aórtica¹

Todos los pacientes implantados, N = 184,
seguimiento acumulativo = 411,8 pacientes/año

Parámetro hemodinámico	Resultados por tamaño de válvula									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Posoperatorio inicial (< 30 días), N_f² = 184										
Gradiente medio ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Media ± DE	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Mín., máx.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Media ± DE	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Mín., máx.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitación 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%
•No disponible	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 año tras la intervención, N_f = 138										
Gradiente medio	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Media ± DE	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Mín., máx.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Media ± DE	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Mín., máx.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitación	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%
•No disponible	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 año tras la intervención, N_f = 103 (total de 2 años (66) y 3 años (37) de seguimiento)										
Gradiente medio	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Media ± DE	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Mín., máx.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Media ± DE	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Mín., máx.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitación	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%
•No disponible	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Notas:

- En las evaluaciones hemodinámicas se emplearon la ecocardiografía transtorácica (TTE) y en algunos casos la ecocardiografía transesofágica (TEE). En los datos se incluyen los resultados de la valvuloplastia doble.
- N_f = número de pacientes sometidos a seguimiento (reproducidos del Gráfico 1).
- El gradiente medio presenta el descenso de presión medido en la válvula en mmHg.
- N_d = número de pacientes de los que se han recopilado datos hemodinámicos
- EOA = área valvular medida en cm²
- La regurgitación es el reflujo de sangre valvular debido a la fuga normal y a la fuga perivalvular; 0 = ninguna, 1+ = leve, 2+ = moderada, 3+ = moderada/severa, 4+ = severa
- n = número de pacientes en cada categoría

Eficacia, resultados hemodinámicos de la válvula mitral¹

Todos los pacientes implantados, N = 229,
seguimiento acumulativo = 417,9 pacientes/año

Parámetro hemodinámico	Resultados por tamaño de válvula					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Posoperatorio inicial (< 30 días), N_f² = 216						
Gradiente medio ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Media ± DE	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Mín., máx.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Media ± DE	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Mín., máx.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitación 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%
•No disponible	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 año tras la intervención, N_f = 134						
Gradiente medio	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Media ± DE	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Mín., máx.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Media ± DE	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Mín., máx.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitación	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%
•No disponible	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabla 10: Características preoperatorias de los pacientes AVR de alto riesgo de los grupos de estudio y control

Clase/prueba	Prueba (n=185)	Control (n=190)	Valor P
Datos patológicos de la válvula (etiología)			
Reumática	3 (2)	3 (2)	0,71
Cálcica	121 (65)	130 (68)	0,61
Congénita	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocarditis	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativa/Mixomatosa	31 (17)	32 (17)	0,89
Disfunción de la prótesis valvular	8 (4)	9 (5)	0,79
Lesión valvular			0,24
Estenosis	95 (51)	97 (51)	
Regurgitación	46 (25)	34 (18)	
Mixta	39 (21)	54 (28)	
Clase NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Desconocida	16 (9)	14 (7)	
Factores de riesgo clínico			
Fibrilación auricular	3 (2)	11 (6)	0,06
Fracción de eyección < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Estrogenoterapia	4 (2)	2 (1)	0,66
Diámetro de la aurícula izquierda > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Episodios neurológicos	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrastes ecocardiográficos espontáneos	0 (0)	2 (1)	0,46
Aneurisma ventricular	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Análisis de laboratorio anómalos			
Actividad de AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Actividad del factor VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutación en el factor V de Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Actividad de la proteína C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutación de la protrombina	4 (2)	3 (2)	0,96
Actividad de la proteína S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibición de P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxano en orina	84 (45)	69 (36)	0,09

Datos presentados como n (%). Porcentajes de incidencia por etiología y comparación de los grupos de estudio y control mediante una prueba de la χ^2 de significación estadística (con corrección de Yates de continuidad para tamaños de muestra pequeños). AVR, valvuloplastia aórtica; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombina III. Todos los valores p son pruebas de las proporciones, excepto la lesión valvular y la distribución de las clases de la NYHA, que son pruebas de la χ^2 .

Tabla 11: Porcentaje linearizado de reacciones adversas tardías tras la aleatorización en el grupo de AVR de alto riesgo

Episodio	Control (pt-año=878,6) (IIN 2,0 – 3,0)		Prueba (pt-año=766,2) (IIN 1,5 – 2,0)	
	N	Porcentaje (%/pt-año)	N	Porcentaje (%/pt-año)
Hemorragia grave	34	3,87	12	1,57
Hemorragia cerebral	4	0,46	1	0,13
Hemorragia leve	35	3,98	9	1,17
Hemorragia total	69	7,85	21	2,74
Accidente cerebrovascular isquémico	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
TE con episodio neurológico	14	1,59	17	2,22
TE periférica	1	0,11	4	0,52
TE total	15	1,70	21	2,74
Trombosis valvular	2	0,23	2	0,26
Hemorragia grave, TE y trombosis valvular	51	5,80	35	4,57
Criterio de valoración principal compuesto	86	9,79	44	5,74
Muerte súbita	3	0,34	3	0,39
Muerte relacionada con la válvula	3	0,34	2	0,26
Mortalidad total	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolia; Criterio de valoración principal compuesto = combinación de hemorragia total, TE con episodio neurológico, TE periférica y trombosis valvular.

Tabla 12: Análisis de ausencia de inferioridad

Complicaciones en categorías	Recuento de episodios Control	Porcentaje (%/pt-año)	Recuento de episodios Tratamiento	Porcentaje (%/pt-año)	Diferencia (Tratamiento-Control)	IC de diferencia 95% [1]	Indicador de ausencia de inferioridad (1,5% MI) [2]
Total de pacientes-años	878,6		766,2				
Criterio de valoración principal compuesto	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Ausencia de inferioridad
Hemorragia grave, TE, trombosis valvular	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45, -0,98	Ausencia de inferioridad

Criterio de valoración principal compuesto = combinación de hemorragia total, TE con episodio neurológico, TE periférica y trombosis valvular; TE = tromboembolia; IC = intervalo de confianza; MI = Margen de inferioridad [1] En el cálculo de valores de IC se utiliza la distribución de Poisson. [2] La ausencia de inferioridad se calcula en función de la hipótesis de diferencia nula según la cual el porcentaje de tratamiento-control es $\leq 1,5\%$. De acuerdo con las directrices de la FDA de marzo de 2010, la ausencia de inferioridad ocurre cuando el límite máximo del intervalo de confianza bilateral es inferior al 1,5%.

Tabla 13: Análisis de los criterios objetivos de funcionamiento del grupo de tratamiento














Complicaciones en categorías	Recuento de episodios	Porcentaje (%/pt-año)	Límite máximo unilateral de IC 95%	Porcentaje de OPC de FDA (2* OPC)	Valor P [1]
Total de pacientes-años	766,2				
Tromboembolia	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Trombosis valvular	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hemorragia grave o leve	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Hemorragia grave	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

IC = intervalo de confianza

[1] En el cálculo de los valores de IC se emplea la regresión de Poisson de la distribución de Poisson con el tiempo total de seguimiento como variable de exposición.

Los valores P representan pruebas sobre la hipótesis de diferencia nula de que el porcentaje de tratamiento $\geq 2X$ porcentaje de OPC de FDA usando 1993 valores.

Tabla 14: Definiciones

	REPRESENTANTE AUTORIZADO EN LA COMUNIDAD EUROPEA		NO UTILIZAR SI EL PAQUETE ESTÁ DAÑADO
	FABRICANTE		NO REUTILIZAR
	CONSULTAR LAS INSTRUCCIONES DE USO		FECHA DE CADUCIDAD
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	CONSULTAR LAS INSTRUCCIONES DE USO		NÚMERO DE SERIE
	NÚMERO DE CATÁLOGO		FECHA DE FABRICACIÓN
	ESTERILIZADO CON VAPOR		NO REESTERILIZAR
	CONDICIONAL A RM		

ON-X® KONSTGJORD HJÄRTKLAFF

BRUKSANVISNING

On-X® Mitralisklaff med standard syring

On-X® Mitralisklaff med Conform-X® syring

On-X® Aortklaff med standard syring och förlängd hållare

On-X® Aortklaff med Conform-X® syring och förlängd hållare

On-X® Aortklaff med anatomisk syring och förlängd hållare

Aktuell revision av alla On-X LTI bruksanvisningar finns på:
<http://www.onxlti.com/ifu>

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

ON-X® KONSTGJORD HJÄRTKLAFF.....	651
BRUKSANVISNING	653
1. BESKRIVNING AV ENHETEN	653
2. INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING	653
3. KONTRAINDIKATIONER	653
4. VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER.....	654
4.1 VARNINGAR.....	654
4.2 FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER	654
5. MÖJLIGA BIVERKNINGAR.....	654
6. INDIVIDUALISERING AV BEHANDLINGEN	654
6.1 SPECIFIK PATIENTPOPULATION.....	654
7. PATIENTRÅDGIVNING	655
8. HUR KLAFFEN LEVERERAS	655
8.1 TILLGÄNGLIGA MODELLER OCH STORLEKAR.....	655
8.2 FÖRPACKNING.....	655
8.3 LAGRING	656
8.4 TILLBEHÖR	656
8.5 RENGÖRING OCH STERILISERING AV TILLBEHÖR	657
9. BRUKSANVISNING	657
9.1 UTBILDNING FÖR LÄKAREN	657
9.2 STERILISERING OCH OMSTERILISERING	657
9.3 INSTRUKTIONER FÖR HANTERING OCH FÖRBEREDELSE	657
9.4 IMPLANTATION AV ENHETEN	659
9.5 SUTURTEKNIKER	660
9.6 BEDÖMNING AV KLAFFBLADETS RÖRELSE OCH KLAFFENS ROTATION	660
9.7 KLAFFENS RIKTNING	661
10. POSTOPERATIV INFORMATION	661
10.1 MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFI (MRT): KOMPATIBILITET	661
10.2 RETURNERADE PRODUKTER.....	662
11. PATIENTINFORMATION	662
11.1 PATIENTREGISTRERING	662
11.2 PATIENTREGISTRERINGSKORT.....	662
11.3 PATIENTINFORMATIONSHÄFTE.....	662
12. GARANTIBEGRÄNSNING	662
BILAGA A	663
1. BIVERKNINGAR	663
1.1 IAKTTAGNA BIVERKNINGAR.....	663
2. KLINISKA STUDIER	663
2.1 PRÖVNINGAR FÖR MARKNADSINTRODUKTION	663
2.2 PRÖVNING EFTER MARKNADSINTRODUKTION AV LÄGRE MÅLVÄRDE FÖR ANTIKOAGULATION	663

LISTA ÖVER FIGURER

Figur 1: Aorta- och mitralisprofiler	653
Figur 2: Hållare för aorta- och mitralisklaff	655
Figur 3a: Dimensionerare och Replica-dimensionerare.....	656
Figur 3b: Dimensionerare	656
Figur 5: Rotator	657
Figur 4: Instrumenthandtag	657
Figur 6: Klaffbladssond	657
Figur 7a. Yttre lock som vrids av	658
Figur 8a. Avdragbart yttre lock.....	658
Figur 7b. Ta av genom att dra i fliken... ..	658
Figur 8b. Ta av genom att dra i fliken.....	658
Figur 7c. ...eller vänd upp och ner i det sterila området.....	658
Figur 8c. ...eller vänd upp och ner i det sterila området.....	658
Figur 9. Öppna den inre behållaren	659
Figur 10. För in instrumenthandtaget.....	659
Figur 11. Aorta-replica dimensionerare kontrollerar aortaklaffen.....	659
Figur 12. Supra-annulär klaffplacering	660
Figur 13. Syring, tvärsnitt.....	660
Figur 14. Ta bort klaffhållaren	660
Figur 15. För in klaffrotatorn	661
Figur 16. Mitralisklaffens pivåxel placerad anti-anatomiskt	661
Figur 17. INR-fördelningar	665

LISTA ÖVER DIAGRAM

Diagram 1: Patientuppföljning över tid	667
--	-----

LISTA ÖVER TABELLER

Tabell 1: On-X klaff - specifikationer (millimeter).....	655
Tabell 2: Val av dimensionerare	656
Tabell 3: Frekvens av iakttaga biverkningar vid aortaklaffsättning.....	667
Tabell 4: Frekvens av iakttaga biverkningar vid mitralisklaffsättning....	668
Tabell 5: Preoperativ patientstatistik	668
Tabell 6: Operationsstatistik	669
Tabell 7: Antal implanterade och år efter klaffstorlek.....	670
Tabell 8: Resultat för klaffeffektivitet.....	670
Tabell 9: Effektivitetsresultat, hemodynamiska resultat.....	671
Tabell 10: Preoperativa egenskaper för test- och kontrollgruppen för högrisk-AVR-gruppen.....	672
Tabell 11: Linjäriserade sena biverkningsfrekvenser efter randomisering för högrisk-AVR-gruppen.....	672
Tabell 12: Icke-underlägsenhet - analyser	673
Tabell 13: Analyser för objektiva prestandakriterier för behandlingsgrupp	673
Tabell 14: Definitioner	674

BRUKSANVISNING

FÖRSIKTIGHET: Enligt federal lag (USA) får denna produkt endast användas på läkares ordination.

1. BESKRIVNING AV ENHETEN

On-X® konstgjord hjärklaff (Figur 1) är en mekanisk tvåbladig hjärklaff, som består av ett skydd för öppningen och två klaffblad. Inflödesområdet i öppningen har ett utbuktande inlopp som är utformat för att reducera flödesturbulensen och utflödeskanten består av klaffbladsskydd som är utformade för att skydda klaffbladen när de är i stängt läge. Klaffbladen roterar runt flikar som finns i den inre omkretsen av öppningens ring. I stängt läge bildar varje klaffblad en nominell vinkel på 40° i förhållande till öppningens plan. I öppet läge bildar planet på varje klaffblad en nominell vinkel på 90° i förhållande till öppningens plan. Klaffbladen har en rörelsevinkel på 50° till det stängda läget.

Öppningen består av ett grafitunderlag täckt med On-X® Carbon, en ren olegerad form av pyrolyskol. Klaffbladen består av On-X® Carbon som lagts på grafitunderlag, som är impregnerat med 10 viktprocent volfram som ger röntgen täthet.

Syringen är gjord av polytetrafluoreten (PTFE) och är fabriksmonterad på öppningen med hjälp av titanringar och 5-0 suturmaterial. Denna form av fäste för syringen vid öppningen tillåter rotation av syringen in situ under implantationen. Riktningssmarkeringar finns på syringen för att bestämma klaffens position.

On-X® konstgjord hjärklaff finns i 3 aorta- och 2 mitralissyrringskonfigurationer. Alla aortakonfigurationer finns i storlekarna 19, 21, 23, 25 och 27/29 mm. Standard mitralissyringen finns i storlekarna 23, 25, 27/29 och 31/33, men mitralissyringen Conform-X® finns endast i storlek 25/33.

Aortaklaffar, storlek 19 mm t.o.m. 25 mm, är utformade för intrasupra-annulär syrringsposition, men klaffstorleken 27/29 mm är utformad för intra-annulär syrringsposition. Alla mitralisklaffstorlekar är utformade för supra-annulär syrringsposition.

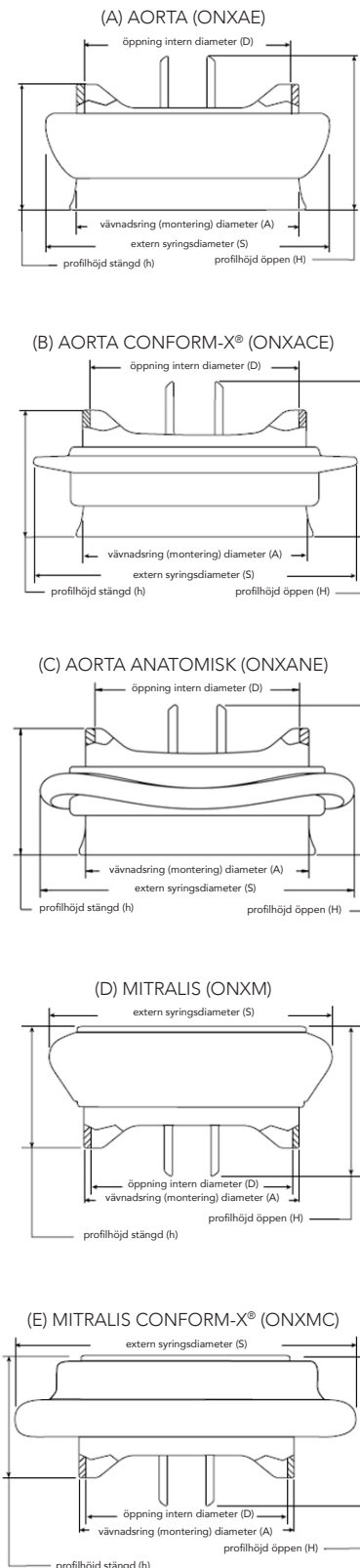
2. INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING

On-X konstgjord hjärklaff är lämplig för ersättning av sjuka, skadade eller dåligt fungerande naturliga eller konstgjorda hjärklaffar i aorta- eller mitralispositioner.

3. KONTRAIKATIONER

On-X konstgjord hjärklaff är inte lämplig för patienter som inte tål antikoagulationsterapi.

Figur 1: Aorta- och mitralisprofiler
(Se Tabell 1 för motsvarande storlekar)



4. VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

4.1 Varningar

ENDAST FÖR ENGÅNGSANVÄNDNING.

ANVÄND INTE On-X konstgjord hjärtklaff om:

- protesen har tappats, skadats eller behandlats ovarsamt på något sätt;
- utgångsdatum har passerats;
- den manipuleringssäkra förseglingen har brutits;
- etiketten med serienumret inte överensstämmer med serienumret på behållarens etikett.

LÅT INTE en kateter, ett kirurgiskt instrument eller en transvenös pacingledare passera genom protesen eftersom detta kan orsaka klaffinsufficiens, skada på klaffbladet, att klaffbladet lossnar och/eller att kateter/instrument/ledare fastnar.

Omsterilisera INTE On-X konstgjord hjärtklaff.

4.2 Försiktighetsåtgärder

Hantera endast protesen med instrument från On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) som är avsedda för On-X konstgjord hjärtklaff. Endast dimensionerare för On-XLTI On-X konstgjord hjärtklaff ska användas för val av klaffstorlek. Andra dimensionerare kan leda till felaktigt klaffval.

Undvik att vidröra de ytor på klaffen som är täckta med pyrolyskol med handskbeklädda fingrar eller metalliska eller slipande instrument, eftersom de kan orsaka skada på klaffens yta som inte syns med blotta ögat, men som kan leda till accelererad strukturell klaffdysfunktion, att klaffbladen dras isär, eller utgöra nidus för trombbildning.

Undvik att skada protesen genom att applicera för stor kraft på klaffens öppning eller på klaffbladen.

5. MÖJLIGA BIVERKNINGAR

Eventuella biverkningar i samband med användning av konstgjorda hjärtklaffar (i alfabetisk ordning) omfattar men är ej begränsade till:

- angina
- blödning
- endokardit
- hemolys
- hemolytisk anemi
- hjärtarytmi
- hjärtinfarkt
- hjärtsvikt
- icke-strukturell dysfunktion av protesen
- pannusbildning vid protesen
- perivalvulärt läckage i protesen
- protesens klaffblad fastnar (inklämning)
- regurgitation i protesen
- stroke
- strukturell dysfunktion av protesen
- tromboemboli
- trombos i protesen

Dessa komplikationer kan eventuellt leda till:

- reoperation
- explantation
- permanent invaliditet
- dödsfall

Mekaniska hjärtklaffsprotoser avger hörbara ljud som en normal funktion under deras arbete. Hos vissa patienter kan dessa ljud vara obehagliga.

Klausul Risk vid återanvändning

Enligt rådets direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter, bilaga I, punkt 13.6h, måste tillverkaren av produkten tillhandahålla information om de risker som är förenade med återanvändning av en produkt som är avsedd för engångsanvändning. Därför tillhandahålls följande förklaring:

Den inplanterade On-X konstgjorda hjärtklaffen är endast avsedd för engångsanvändning. Produkten får inte återanvändas. Förutom de risker som anges i punkt 5 kan återanvändning orsaka behandlingskomplikationer, t.ex. skada på enheten, nedsatt biokompatibilitet och kontaminering av enheten. Återanvändning kan leda till infektion, allvarlig skada eller patientens död.

6. INDIVIDUALISERING AV BEHANDLINGEN

Antikoagulation – Adekvat antikoagulationsbehandling eller antikoagulations-/trombocyttaggregationshämmande behandling bör utföras. Val av en antikoagulations- eller antikoagulations-/trombocyttaggregationshämmande behandlingsregim är baserat på patientens speciella behov och den kliniska situationen.

Patienter med en On-X klaff i aortaklaffposition ska ges långsiktig antikoagulation med warfarin, vilket ska uppnå ett INR (International Normalized Ratio) på 2,0 – 3,0 under de första 3 månaderna efter kirurgi med klaffersättning och sedan ska INR minskas till 1,5 – 2,0. Patienter med en On-X klaff i mitralisklaffposition eller i flera klaffpositioner ska upprätthålla ett INR på 2,5 – 3,5 kontinuerligt efter kirurgi med klaffersättning. Vi rekommenderar även att aspirin med en dos från 75 till 100 mg ska ges dagligen till patienter med en On-X klaff i valfri klaffposition, utom om det finns en kontraindikation mot användning av aspirin.

Studier har påvisat att stabil kontroll av INR ger bättre kliniska resultat och att patienter ska övervakas regelbundet. Vi rekommenderar att övervakning i hemmet ska användas för att uppnå stabil kontroll av INR.

6.1 Specifik patientpopulation

Säkerheten och effektiviteten för On-X konstgjord hjärtklaff har inte fastställts för följande specifika patientpopulationer eftersom de inte har studerats hos dessa delar av befolkningen:

- gravida patienter;
- ammande mödrar;
- patienter med kronisk endokardit;
- patienter som behöver ersättning av lungklaff eller trikuspidalklaff.

7. PATIENTRÅDGIVNING

- Profylaktisk antibiotikabehandling måste ges till alla patienter med konstgjorda klaffar som undergår tandläkarbehandling eller andra procedurer som potentiellt kan medföra bakteriemi.
- Patienterna måste få antikoagulationsbehandling eller antikoagulations-/trombocyttaggregationshämmande behandling.
- Patienterna ska uppmanas att fylla i Patient ID-kortet som följer med klaffen och att alltid ha det med sig.

8. HUR KLAFFEN LEVERERAS

8.1 Tillgängliga modeller och storlekar

On-X konstgjord hjärtklaff finns i 3 aorta- och 2 mitralissyrringskonfigurationer. Alla aortakonfigurationer finns i storlekarna 19, 21, 23, 25 och 27/29 mm. Standard mitralissyrringen finns i storlekarna 23, 25, 27/29 och 31/33 mm, men mitralissyrringen Conform-X finns endast i storlek 25/33.

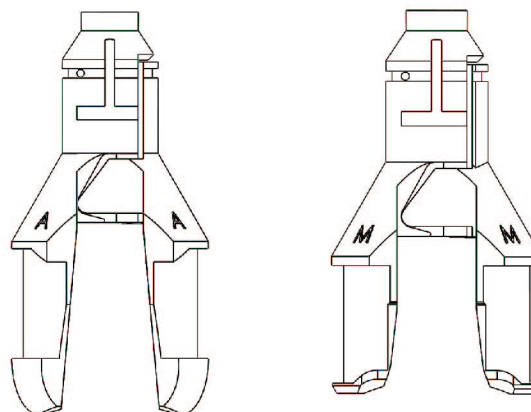
Aortaklaffar, storlek 19 mm t.o.m. 25 mm, är utformade för intrasupra-annulär syrringsposition, men klaffstorleken 27/29 mm är utformad för intra-annulär syrringsposition. Alla mitralisklaffstorlekar är utformade för supra-annulär syrringsposition.

Mått- och modellspecifikationer för alla tillgängliga storlekar av On-X konstgjord hjärtklaff visas i Tabell 1 och Figur 1. Symbolen SZ mm på kartongen, förpackningens etiketter och implantatets registreringskort hänvisar till klaffens vävnadsringdiameter i millimeter.

Figur 2: Hållare för aorta- och mitralisklaff

Förlängd aortahållare

mitralishållare



8.2 Förpackning

On-X konstgjord hjärtklaff levereras steril, monterad på en hållare, i en dubbelförseglad plastbehållare. Paketet består av följande delar:

- Yttre kartong
- Patientregistreringskort
- Behållare av plast till klaffen
- Implantatets registreringskort
- Hållare av plast till klaffen
- Klaffens serienummeretikett
- Bruksanvisning

Instrument för implantation av On-X konstgjord hjärtklaff levereras separat, **ICKE-STERILA**, och måste rengöras och steriliseras före användningen enligt beskrivningen i punkt 8.5.

Tabell 1: On-X klaff - specifikationer (millimeter)

Modellbeteckning	Storlek/Typ	Vävnadsring (montering) diameter (A)	Öppning intern diameter (D)	Extern syrrings-diameter (S)	Profilhöjd (stängd) (h)	Profilhöjd (öppen) (H)	Intern öppning område (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aorta	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aorta	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aorta	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aorta	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aorta	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aorta Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aorta Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aorta Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aorta Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aorta Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aorta anatomisk	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aorta anatomisk	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aorta anatomisk	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aorta anatomisk	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aorta anatomisk	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitralis	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitralis	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitralis	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitralis	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitralis Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Finns inte på alla marknader

** Finns inte i USA

I Figur 1 anges var mätvärden är placerade. De givna värdena är nominella inom toleransmarginalen.

8.3 Förvaring

Utgångsdatumet för sterilitet hos On-X konstgjord hjärtklaff anges på etiketten på den yttre förpackningen. Inventeringskontroll ska utföras på lämpligt sätt så att proteser med tidigare utgångsdatum implanteras först för att undvika att de går ut. För att skydda klaffen ska den förvaras i ytterkartongen tills den används. Förvaringsutrymmet ska vara rent, svalt och torrt.

8.4 Tillbehör

On-X konstgjord hjärtklaff är utformad för att endast användas med On-XLTI On-X-instrument. Instrumenten, som levereras separat, tillhandahålls som ett set, som inkluderar dimensionerare, rotatorer, ett instrumenthandtag och en klaffbladssond. Instrumenten kan återanvändas.

FÖRSIKTIGHET: Dimensionerare och instrumenthandtag har metalleder som är böjbara. Upprepad böjning av dessa metalleder kan leda till utmattning och brott. För att undvika instrumentbrott under användning ska skaftet inspekteras avseende ytsprickor före och efter varje gång det böjs. Om ytsprickor på grund av metallutmattning föreligger ska dimensioneraren och/eller instrumenthandtaget kasseras och bytas ut. Kontakta On-XLTI kundtjänst för att beställa reservdelar.

FÖRSIKTIGHET: Klaffbladssonder och rotatorer är böjliga men är inte avsedda att böjas till ett permanent deformerat tillstånd.

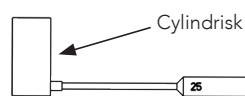
Dimensionerare

Dimensioneraren används för att mäta diametern hos den resulterande vävnadsringen sedan ringen förberetts för implantation. Dimensioneraren har ett böjligt skaft i vardera änden. Dimensionerare är cylindriska för klaffar av storlek 19 mm t.o.m. 25 mm och koniska för klaffar av storlek 27/29 mm och 31/33 mm (Figur 3a och 3b). Se Tabell 2 för att underlätta valet av dimensionerare.

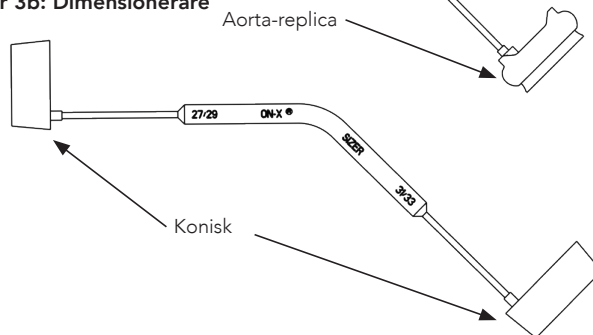
Replica-dimensionerare

Aorta-replica-dimensionerare finns för alla aortaklaffstorlekar (Figur 3a). De efterliknar profilen hos On-X standard aortaklaff. De används efter dimensionering för konfiguration av standard, Conform-X och anatomisk syring för att säkerställa att aortaklaffen passar utan tilltäppning av koronarartererna. Aorta-replica-dimensionerare storlek 19 t.o.m. 25 är avsedda som modell för intrasupra-annulär positionering. Aorta-replica-dimensionerare storlek 27/29 är avsedd som modell för intra-annulär positionering.

Figur 3a: Dimensionerare och Replica-dimensionerare



Figur 3b: Dimensionerare



Tabell 2: Val av dimensionerare

Storlek	Klafftyp	Val av dimensionerare		Syringens placering
		Typ av dimensionerare	Använd replikatdimensionerare	
19	Aorta	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
21	Aorta	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
23	Aorta	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
25	Aorta	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
27/29	Aorta	Konisk	JÄ	Intra-annulär
19*	Aorta Conform-X	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
21*	Aorta Conform-X	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
23*	Aorta Conform-X	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
25*	Aorta Conform-X	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
27/29*	Aorta Conform-X	Konisk	JÄ	Intra-annulär
19*	Aorta anatomisk	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
21*	Aorta anatomisk	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
23*	Aorta anatomisk	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
25*	Aorta anatomisk	Cylindrisk	JÄ	Intrasupra-annulär
27/29*	Aorta anatomisk	Konisk	JÄ	Intra-annulär
23*	Mitralis	Cylindrisk	NEJ	Supra-annulär
25	Mitralis	Cylindrisk	NEJ	Supra-annulär
27/29	Mitralis	Konisk	NEJ	Supra-annulär
31/33	Mitralis	Konisk	NEJ	Supra-annulär
25/33	Mitralis Conform-X	Cylindrisk eller konisk	NEJ	Supra-annulär

* Finns inte på alla marknader

Instrumenthandtag

Instrumenthandtaget (Figur 4) gör det lättare att hålla klaffen eller rotatorn under operation. Instrumenthandtaget består av ett grepp, ett böjligt skaft och en spets.

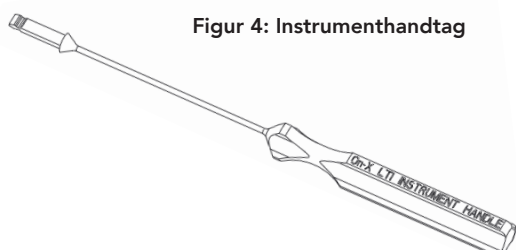
Rotator

Klaffrotatorn (Figur 5) används för att omorientera en klaff in situ och kan användas för att kontrollera klaffbladets rörlighet. Rotatorn består av ett plasthuvud med en centralt placerad klaffbladssond och ett vidfäst handtag.

Rotatorn kan användas med eller utan instrumenthandtaget vidfäst. För att fästa rotatorn vid instrumenthandtaget, för in instrumenthandtagets spets direkt i springan vid änden av rotatorhandtaget. Rotatorn snäpper fast i läge när man applicerar ett lätt tryck vid insättningen.

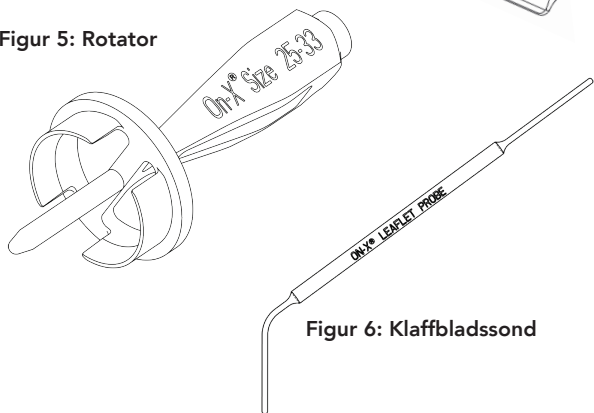
Klaffbladssond

Klaffbladssonden (Figur 6) är en böjlig stav med koniska ändar. Klaffbladssonden kan användas till att försiktigt röra klaffbladen för att kontrollera att de öppnas och stängs fritt.



Figur 4: Instrumenthandtag

Figur 5: Rotator



Figur 6: Klaffbladssond

8.5 Rengöring och sterilisering av tillbehör

Instrument för implantation av On-X konstgjord hjärklaff levereras separat, ICKE-STERILA, och måste rengöras och steriliseras före användningen. Dessa produkter ska rengöras i enlighet med rådande sjukhusrutiner och procedurer för kirurgiska instrument. Obs! Metallinstrumenten är gjorda av titan. Plastinstrumenten är gjorda av polyfenylsulfon. De material som använts till dessa instrument kan tåla vanlig sterilisering med ånga och flashad ånga.

WARNING: Dessa instrument levereras INTE sterila. De måste rengöras ordentligt och steriliseras före varje användning.

WARNING: Sterilisera INTE instrumenten med någon annan steriliseringsmetod än ånga. Skada på vissa komponenter kan uppstå om andra steriliseringsmetoder används.

WARNING: Efter användning och före rengöring måste rotatorn avlägsnas från handtaget. En större kraft än trycket vid insättningen erfordras för att avlägsna rotatorn från instrumenthandtaget.

9. BRUKSANVISNING

WARNING: ANVÄND INTE On-X konstgjord hjärklaff om:

- protesen har tappats, skadats eller behandlats ovarsamt på något sätt;
- utgångsdatum har passerats;
- den manipuleringssäkra förseglingen har brutits;
- etiketten med serienumret inte överensstämmer med serienumret på behållarens etikett.

9.1 Utbildning för läkaren

Ingen speciell utbildning krävs för att implantera On-X konstgjord hjärklaff. Teknikerna för implantation av denna protes liknar de som används för alla andra mekaniska hjärklaffsprotoser.

9.2 Sterilisering och omsterilisering

On-X konstgjord hjärklaff levereras steril. Klaffen ska inte användas om utgångsdatum för sterilitet har passerats eller om klaffbehållaren skadats när den togs ut ur den yttre kartongen eller om sterilitetsbarriären inte är intakt. Ring On-XLTI kundservice för att skicka tillbaka klaffen och få den utbytt mot en ny.

WARNING: Om klaffen tas ut ur behållaren under ett kirurgiskt ingrepp, men inte används, får den inte förpackas igen eller omsteriliseras. I så fall måste klaffen skickas tillbaka till On-XLTI. Ring kundservice för information innan returen verkställs.

WARNING: Omsterilisera inte On-X konstgjord hjärklaff.

9.3 Instruktioner för hantering och förberedelse

FÖRSIKTIGHET: Hantera endast protesen med instrument från On-XLTI som är avsedda för On-X konstgjord hjärklaff. Endast dimensionerare för On-XLTI On-X konstgjord hjärklaff ska användas för val av klaffstorlek. Andra dimensionerare kan leda till felaktigt klaffval.

FÖRSIKTIGHET: Undvik att vidröra de ytor på klaffen som är täckta med pyrolyskol med handskbeklädda fingrar eller metalliska eller slipande instrument, eftersom de kan orsaka skada på klaffens yta som inte syns med blotta ögat, men som kan leda till accelererad strukturell klaffdysfunktion, att klaffbladen dras isär, eller utgöra nidus för trombbildning.

FÖRSIKTIGHET: Undvik att skada protesen genom att applicera för stor kraft på klaffens öppning eller på klaffbladen.

Assisterande operationssköterska

1. Kontrollera utgångsdatum på den yttre förpackningen.

VARNING: Använd INTE On-X konstgjord hjärtklaff om utgångsdatum har passerats. Om klaffen inte har använts, dess plastbehållare är intakt och sista användningsdatum har passerats ska klaffen skickas tillbaka till On-XLTI.

2. Ta ut klaffens behållare och bipacksedlarna från ytterkartongen. Kontrollera att behållaren är intakt.

VARNING: Använd INTE On-X konstgjord hjärtklaff om protesen har tappats, skadats eller behandlats ovarsamt på något sätt. Om någon skada påträffas ska en annan klaff användas och retur genom On-XLTI kundservice ombesörjas.

3. Fyll i registreringskortet för implantatet så fullständigt som lokal lagstiftning tillåter och skicka tillbaka det till On-XLTI så snart som möjligt. Detta gör det möjligt för patienten att föras in i spåringsdatabasen, vilket kan vara viktigt för framtida information om klaffen. Ge patientregistreringskortet till patienten eller placera det i patientjournalen.

4. Öppna den yttre behållaren

Förpackningens konstruktion har yttre lock som vrids av:

Vrid locket moturs tills det tar emot och lyft sedan av locket från behållaren (Figur 7a).

Förpackningens konstruktion har avdragbar Tyvek®:

Ta tag i hörnet på locket med avdragbar flik och dra bakåt mot mitten på behållaren (Figur 8a). Fortsätt att dra av tills locket har tagits av helt.

5. Operationssköterskan kan ta ut den sterila inre behållaren från den yttre behållaren genom att försiktigt lyfta upp dragfliken som är fäst vid ovansidan av den inre behållaren (Figur 7b eller Figur 8b). Den inre behållaren placeras sedan på instrumentbrickan. Som alternativ kan den inre behållaren placeras på det sterila området genom att försiktigt vända upp och ned på den yttre behållaren lite ovanför det sterila området (Figur 7c eller Figur 8c) och låta den inre behållaren glida ut på det sterila området.

Operationssköterska/kirurg:

1. Kontrollera den manipuleringsssäkra förseglingen på den inre behållaren.

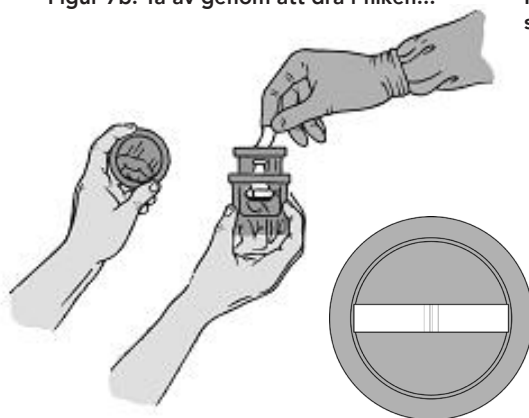
VARNING: Använd INTE On-X konstgjord hjärtklaff om den manipuleringsssäkra förseglingen har brutits. Om den manipuleringsssäkra förseglingen har brutits, använd en annan klaff och ombesörj retur genom On-XLTI kundservice.

Konstruktion med lock som vrids av

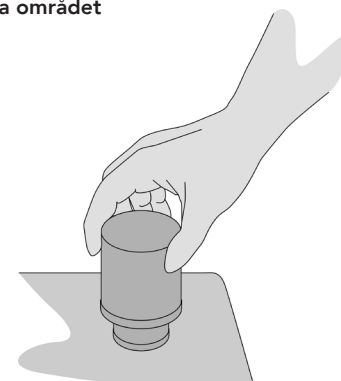
Figur 7a. Yttre lock som vrids av



Figur 7b. Ta av genom att dra i fliken...



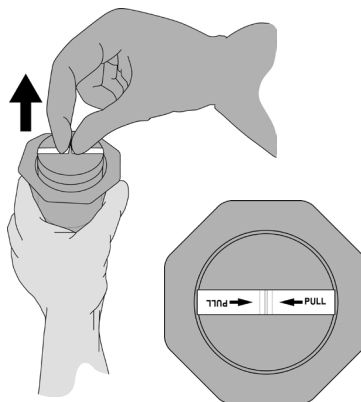
Figur 7c. ...eller vänd upp och ner i det sterila området

**Konstruktion med avdragbart lock**

Figur 8a. Avdragbart yttre lock



Figur 8b. Ta av genom att dra i fliken...



Figur 8c. ...eller vänd upp och ner i det sterila området



- Öppna den inre behållaren genom att försiktigt vrida på locket för att bryta den manipuleringsssäkra förseglingen (Figur 9) och lyft sedan upp locket från basen.
- Tryck in instrumenthandtagets spets i öppningen på klaffhållaren tills den klickar på plats (Figur 10). Lyft försiktigt upp klaffen ur behållaren och låt hållarplattan glida av hållaren.

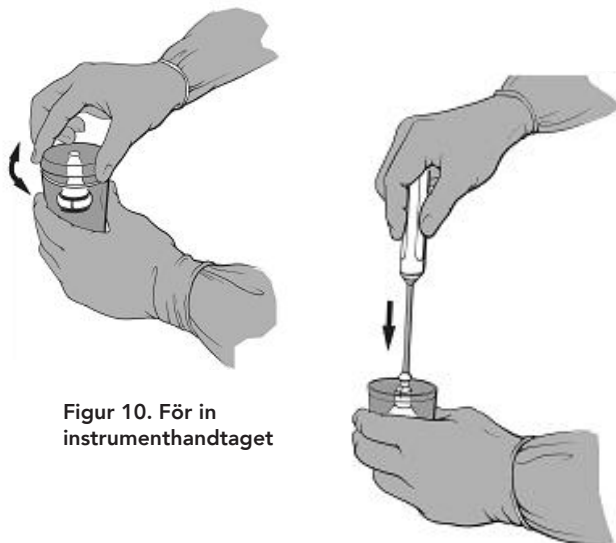
Ta omsorgsfullt tag i syringen med en behandskad hand med ett lätt grepp och vrid försiktigt instrumentets handtag i endera riktningen. Klaffen ska lätt kunna vridas inom syringen. Stoppa testningen av vridningen med en riktningssmarkering som är inpassad mot pivåxeln.

WARNING: Använd INTE On-X konstgjord hjärtklaff om klaffen inte lätt kan vridas. Använd en annan klaff och ombesörj retur genom On-XLTI kundservice.

- Kontrollera serienummeretiketten mot etiketten på ytterbehållaren.

WARNING: Använd INTE On-X konstgjord hjärtklaff om serienummeretiketten inte överensstämmer med behållarens etikett. Använd en annan klaff och ombesörj retur genom On-XLTI kundservice.

Figur 9. Öppna den inre behållaren



Figur 10. För in instrumenthandtaget

- Ta bort serienummeretiketten genom att skära av suturen som håller fast den på klaffen. Om så önskas kan etiketten användas för att kontrollera steriliteten med standardodlingstekniker omedelbart efter borttagandet.
- Klaffen är nu färdig för implantation. För att underlätta placeringen under implantationen kan skaftet på instrumentets handtag böjas genom att du tar tag i ändarna på handtaget och skaftet och sedan böjer det. Undvik att gripa tag i klaffen.

WARNING: Använd INTE klaffen för hävrörelse när instrumentets handtag böjs. Detta kan skada klaffen och leda till mekaniskt fel.

9.4 Implantation av enheten

WARNING: Alla extra instrument måste rengöras och steriliseras före användningen enligt instrumentets bruksanvisning.

Dimensionering

Använd endast dimensionerare för On-X konstgjord hjärtklaff när dimensionering av ringen utförs. Dimensionerare innehåller cylindriska, koniska och aorta replica-ändar. Se Tabell 2 för att underlätta valet av dimensionerare.

Cylindriska dimensionerare motsvarar klaffstorlekar 19 mm t.o.m. 25 mm. Koniska dimensionerare motsvarar klaffstorlek 27/29 mm och 31/33 mm. Dessa typer av dimensionerare kan användas för både aorta- och mitralisklaffar.

Rätt storlek på klaffen fastställs när man får en bekväm, ej för tätt åtsittande, inpassning av dimensioneraren i ringen. När en bekväm inpassning hittas anges motsvarande klaffstorlek genom att den identifieras på dimensioneraren. On-X mitralis Conform-X konstgjord hjärtklaff kan användas när en bekväm inpassning är vid eller mellan storlek 25 och storlek 33.

Aorta-replica dimensionerare finns för alla aortaklaffstorlekar. För aortaklaffar av storlek 19 mm t.o.m. 25 mm används aorta replica-dimensionerare för att kontrollera att aortaklaffen kan placeras korrekt i ringen och att koronarartärerna inte är tilltäppta. Aortaklaffar av storlek 19 mm t.o.m. 25 mm, med konfigurationer standard, Conform-X och anatomisk syring, är utformade för att passa in i ringen vid implantation så att den exponerade pyrolyskolubuktningen blir kvar i ringen och syringen är intrasupra-annulär (Figur 11).

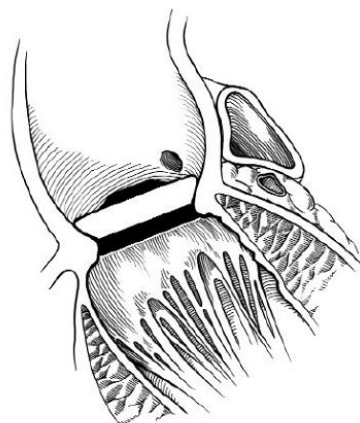
WARNING: Dimensionera INTE syringen till aortaklaffar av storlek 19 mm t.o.m. 25 mm för att den ska passa in i ringen.

Aortaklaffar av storlek 27/29 mm med konfigurationer standard, Conform-X och anatomisk syring är utformade för att placeras i en intra-annulär position och har en replica-dimensionerare för att imitera denna placering.

Alla mitralisklaffar, även On-X mitralis Conform-X konstgjord hjärtklaff, är utformade för att placeras i supra-annulär position (Figur 12).

FÖRSIKTIGHET: Undvik att överdimensionera klaffen, eftersom detta kan leda till interferens med klafffunktionen.

Figur 11. Aorta-replica dimensionerare kontrollerar aortaklaffen



9.5 Suturetekniker

Sutureteknikerna varierar enligt kirurgens preferenser och patientens tillstånd. Aortaklaffen är utformad för att ha vävnadsringen ovanför den utbuktande öppningen. Kirurgerna är i allmänhet överens om att den icke-everterade avbrutna madrassuturetekniken, med eller utan kompresser, ger bäst anpassning av klaffringen till den yttre ytan av utbuktningen.

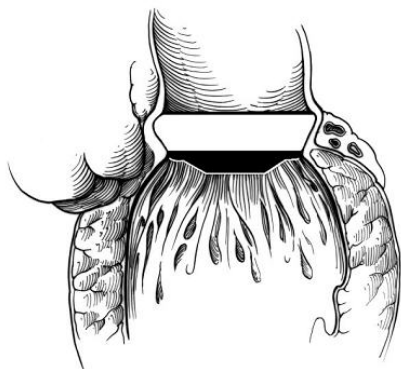
Mitralisklaffarna har i allmänhet implanterats med everterad madrassutureteknik med eller utan kompresser, även om också icke-everterade och kontinuerliga suturetekniker framgångsrikt har använts.

FÖRSIKTIGHET: När klaffen placeras, kontrollera att inte något suturmaterial eller anatomiska strukturer hindrar klaffbladets rörelse. Klaffens förmåga att rotera kan vara till hjälp för att undvika onormal resterande patologi som kan interferera med klaffbladets rörelse.

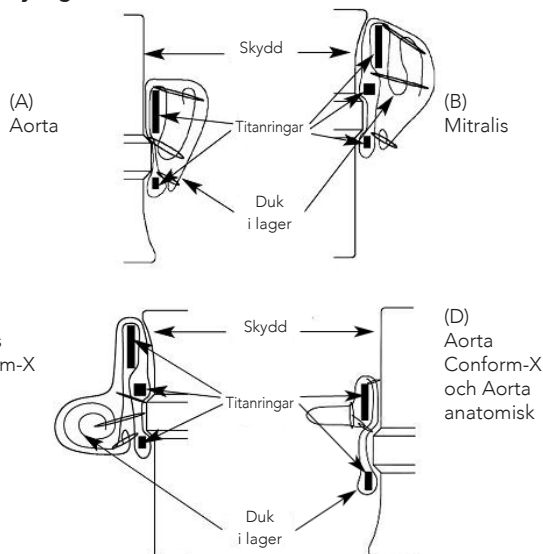
Suturerna ska passera genom syringens mittpunkt. Detta gör att syringen förblir flexibel och överensstämmer med ringen. På så sätt undviks också att suturnålen kommer i kontakt med titanringarna som finns inuti syringen (Figur 13). Riktningssmarkeringarna på syringen kan användas som hjälp vid suturplaceringen.

FÖRSIKTIGHET: För den anatomiska syringen måste suturerna vid de tre klaffkommisurerna motsvara de tre riktningssmarkeringarna på syringen.

Figur 12. Supra-annulär klaffplacering



Figur 13. Syring, tvärsnitt

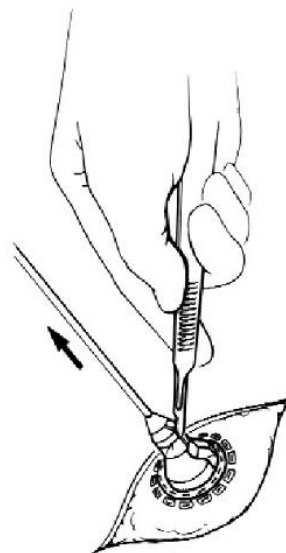


När alla suturerna är på plats förs klaffen fram in i ringen och suturerna knyts. För aortaklaffar rekommenderar vi att de första 3 knutarna knyts på samma avstånd från varandra och mitt emellan kommissurerna för att stabilisera klaffen i ringen. Hållaren tas bort från klaffen genom att försiktigt skära av suturen som håller fast den, som framgår av Figur 14. Lyft sedan försiktigt ut klaffhållaren med handtaget ur klaffen.

WARNING: Försök INTE sätta in klaffhållaren igen i klaffen efter att den tagits bort. Aorta- och mitralisklaffar använder hållare som rör sig i en riktning, specifika för varje typ av klaff. (Figur 2.)

FÖRSIKTIGHET: Sutureknutar ska klippas korta för att undvika potentiell störning av klaffbladets rörelse.

Figur 14. Ta bort klaffhållaren



9.6 Bedömning av klaffbladets rörelse och klaffens rotation

Testning av klaffbladets rörelse

När klaffen är på plats måste man testa att klaffbladen kan röra sig fritt. För att testa klaffbladens rörlighet, använd rotatorsonden eller klaffbladssonden för att försiktigt röra på klaffbladen för att kontrollera att de öppnas och stängs utan hinder.

WARNING: Testa klaffbladets rörlighet endast med On-XLTI On-X klaffbladssond eller med klaffbladssonden i änden av rotatorn.

Rotation

Om klaffbladen inte rör sig fritt, vrid försiktigt klaffen åt ena hållet tills den når ett läge där det inte finns någon klaffbladsinterferens.

FÖRSIKTIGHET: Försök inte att rotera klaffen om det uppstår ett signifikant motstånd i rotationen. Det vridmoment som krävs för att rotera klaffen in situ ska vara ungefär samma som det som krävs när rotationen testas före implantation. Om avsevärt större vridmoment krävs för att rotera klaffen, stoppa försöken till rotation. Om rotation är nödvändig och inte kan utföras, ta bort klaffen.

Rotatorn kan användas med eller utan instrumenthandtaget vidfäst. Fäst vid behov instrumenthandtaget vid rotatorn genom att sätta in instrumenthandtagets spets i öppningen på änden av rotatorhandtaget tills det klickar ordentligt på plats.

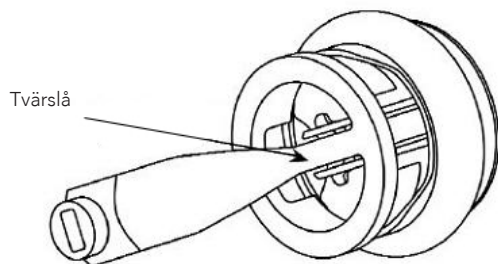
VARNING: Använd endast On-XLTI On-X rotatorn för att rotera klaffen in situ. Använd endast den rotator som är motsvarande dimensionerad. Användning av fel dimension på rotatorn kan skada klaffen.

Med rotatorns klaffbladssond mellan klaffbladen och tvärsån som är inriktad med klaffbladets pivåxel, sätt försiktigt in klaffens rotator i klaffen tills den lätt glider på plats (Figur 15).

FÖRSIKTIGHET: Inget motstånd ska avkännas när rotatorn sätts in. Om motstånd avkänns, stoppa, ta bort och rikta in rotatorn på nytt innan ett nytt försök görs att sätta in rotatorn.

Testa om klaffbladets rörelse efter rotationen. Om fri rörelse av klaffbladet inte kan uppnås, ta bort klaffen.

Figur 15. För in klaffrotatorn



9.7 Klaffens riktning

Aorta:

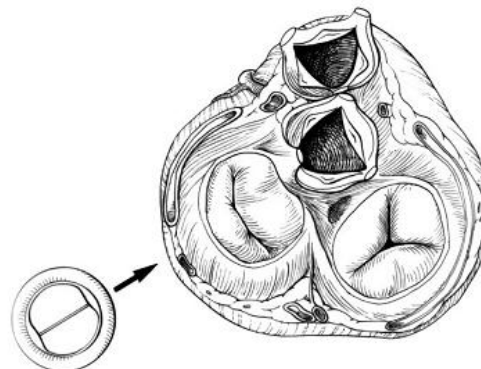
Baserat på kliniska studier är ingen riktning att föredra för Aorta On-X konstgjord hjärklaff med konfigurering standard, Conform-X eller anatomisk syring.

FÖRSIKTIGHET: När klaffen planteras, bekräfta visuellt att koronarostium är fritt från potentiell interferens.

Mitralis:

I den medicinska litteraturen rekommenderas att mitralisklaffens pivåxel ska placeras anti-anatomiskt. Se Figur 16.

Figur 16. Mitralisklaffens pivåxel placerad anti-anatomiskt



10. POSTOPERATIV INFORMATION

10.1 Magnetisk resonanstomografi (MRT): Kompatibilitet

*Obs! Följande MRT-resultat gäller alla konfigurationer av storlekar och syringar för On-X konstgjorda hjärklaffar.



MR-villkorlig:

Det har fastställts att On-X konstgjord hjärklaff, mitralis Conform-X hjärklaffsprotos, storlek 25-33*, är MR-villkorlig enligt den terminologi som specificerats av standardiseringsorganisationen American Society for Testing and Materials (ASTM) International, med beteckning: F2503-08. Standardprocedur för markering av medicintekniska produkter och andra objekt för säkerhet i magnetresonansmiljö. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania, USA.

Icke-klinisk testning visade att On-X mitralis Conform-X hjärklaffsprotos, storlek 25-33, är MR-villkorlig. En patient med denna enhet kan scannas säkert omedelbart efter placeringen under följande villkor:

Statiskt magnetfält:

- Statiskt magnetfält på 3 tesla eller mindre
- Maximal rumsgradient hos magnetfältet på 720 gauss/cm eller mindre

MRT-relaterad uppvärmning:

I icke-klinisk testning framkallade On-X konstgjord hjärtklaff, mitralis Conform-X hjärtklaffsprotos, storlek 25-33, följande temperaturökning under MRT utförd under 15 min scanning (d.v.s. per pulssekvens) i 3 tesla (3 tesla/128 MHz, Excite, HDx, Programvara 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI. USA) MR-system:

Högsta temperaturändring +1,6 °C

De MRT-relaterade uppvärmningsexperimenten för On-X mitralis Conform-X hjärtklaffsprotos, storlek 25-33, vid 3 tesla, med användning av en sändande/mottagande RF kroppspole vid ett MR-system rapporterade därför helkroppss-SAR på 2,9 W/kg (d.v.s. associerade med ett uppmätt genomsnittligt kalorimetriskt värde för hela kroppen på 2,7 W/kg), och angav att den största mängden värme som framkallades i samband med dessa specifika förhållanden var lika med eller mindre än +1,6 °C.

Artefaktinformation:

MR-bildkvaliteten kan bli nedsatt om intresseområdet är i exakt samma område som eller relativt nära till positionen för On-X mitralis Conform-X hjärtklaffsprotosen, storlek 25-33. Därför kan det vara nödvändigt att optimera MRT-parametrarna för att kompensera för närvaron av denna enhet.

Pulssekvens	Signaltomhetsstorlek (mm ²)	Plan riktning
T1-SE	1090	Parallell
T1-SE	686	Vinkelrät
GRE	1478	Parallell
GRE	1014	Vinkelrät

10.2 Returnerade produkter

Innan någon produkt returneras krävs en auktorisering från On-XLTI Kundtjänst. Vid eventuella frågor om klaffen eller returauktorisering, var god kontakta Kundtjänst.

Registrerad under U.S. Patent 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; serienr. 09/010,449 godkänt; serienr. 09/224,816 godkänt; och andra tillstånd och patent som väntar på godkännande.

11. PATIENTINFORMATION**11.1 Patientregistrering**

I varje klaffförpackning finns det ett patientregistreringskort och ett implantatregistreringskort. On-XLTI begär att implantatregistreringskortet fylls i omedelbart och att en kopia skickas tillbaka till On-XLTI kundservice. För multipla klaffimplantat ska ett kort fyllas i för varje klaff. On-XLTI använder dessa uppgifter för rapporter och som hjälp för påfyllning av lagret på sjukhuset. All patientinformation förblir strikt konfidentiell och utlämnande av information som kan identifiera patienten kan vägras om lagen tillåter det.

11.2 Patientregistreringskort

Ett Patientregistreringskort tillhandahålls med protesen. Patienterna ska uppmanas att fylla i kortet och att alltid ha det med sig.

11.3 Patientinformationshäfte

On-XLTI har gjort ett patientinformationshäfte tillgängligt som läkaren kan välja att ge till patienten före utskrivningen. Kopior av detta häfte finns att få på begäran från On-XLTI-försäljaren.

12. GARANTIBEGRÄNSNING

På grund av de komplikationer som anges ovan och som kan uppstå vid användning av hjärtklaffsprotos och risken för skada, som också angivits ovan, före, under eller efter implantation, garanterar On-XLTI endast att produkten överensstämmer med On-XLTI:s standardspecifikationer. Ingen annan garanti utfärdas av ON-XLTI gällande den använda produktens funktion och ON-XLTI påtar sig inget som helst ansvar avseende resultaten av användning av denna produkt. Köparen bär hela risken vid användning av produkten. ON-XLTI fransäger sig alla andra garantier gällande produkten, uttryckta eller underförstådda, omfattande men ej begränsade till sådana som är förknippade med produktens säljbarhet eller lämplighet för särskilt ändamål. ON-XLTI ska inte hållas ansvarigt för någon direkt, särskild, följdriktig eller tillfällig förlust, skada eller kostnad förknippad med produktens användande. Ingen individ har befogenhet att ändra på något av dessa villkor eller att binda On-XLTI vid ytterligare ansvar eller garanti i samband med användning av produkten.

BILAGA A

Klinisk information enligt kraven från FDA (USA)

1. BIVERKNINGAR

I den europeiska studien före marknadsintroduktion implanterades totalt 184 aorta On-X konstgjorda hjärtklaffar hos 184 patienter vid 11 kliniker. Uppföljningen var i genomsnitt 2,2 år (variationsvidd från 0 till 4,0 år) med totalt 411,8 patientår. 229 mitralisklaffar implanterades hos 229 patienter vid 16 kliniker. Uppföljningen för mitralisklaffarna var i genomsnitt 1,8 år (variationsvidd från 0 till 4,5 år) med totalt 417,9 patientår.

Hos aortapatienterna inträffade totalt 7 dödsfall under studien och 2 av dessa ansågs vara klaffrelaterade. Orsakerna till de aortaklaffrelaterade dödsfallen var tidig tromboemboli (1 patient) och plötslig, oförklarlig död (1 patient). Hos mitralispatienterna inträffade totalt 18 dödsfall under studien och 3 av dessa ansågs vara klaffrelaterade. Orsakerna till de mitralisklaffrelaterade dödsfallen var tidig, okontrollerad blödning (1 patient) och plötslig, oförklarlig död (2 patienter).

1.1 Iakttagna biverkningar

Biverkningar rapporterades i den kliniska studien, vilket framgår av Tabell 3 och 4

2. KLINISKA STUDIER

2.1 Prövningar för marknadsintroduktion

De kliniska studierna före marknadsintroduktion av On-X konstgjord hjärtklaff har utformats för att studera säkerhet och effektivitet för klaffen vid ersättning av aorta- och mitralisklaff. Patienter som behövde isolerad aortaklaffsättning registrerades från 1996 till 2000 vid 11 kliniker i en internationell prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie med retrospektiva kontroller. Patienter som behövde isolerad mitralisklaffsättning registrerades från 1996 till 2001 vid 16 kliniker i en internationell prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie med retrospektiva kontroller.

Aortagruppen omfattade 184 patienter (121 män, 63 kvinnor), med en ålder mellan 20 och 80 år (medelålder 60,2 år). Den kumulativa uppföljningen var 411,8 patientår med en medeluppföljning på 2,2 år (SD = 0,8 år, variationsvidd = 0 till 4,0 år). Mitralisgruppen omfattade 229 patienter (86 män, 143 kvinnor), med en ålder mellan 21 och 78 år (medelålder 59,2 år). Den kumulativa uppföljningen var 417,9 patientår med en medeluppföljning på 1,8 år (SD = 1,3 år, variationsvidd = 0 till 4,5 år). Tabell 5 och 6 visar preoperativ och operativ patientstatistik. Diagram 1 visar antalet implanterade patienter jämfört med uppföljningens längd. Tabell 7 visar information om implantatet efter klaffstorlek, inklusive antalet patienter som implanterats och antalet patientår.

Ändpunkter för säkerhet som beskrivits i studierna var komplikationer; blodanalyser användes för att bekräfta frånvaron eller närvaron av vissa komplikationer. Säkerhetsresultat finns i Tabell 3 och 4. Ändpunkter för effektivitet var klassificeringen från New York Heart Association (NYHA) och ekokardiografisk bedömning. NYHA och bloddata erhöles preoperativt, intraoperativt och postoperativt efter 3 till 6 månader, efter ett år och därefter varje år. Hemodynamiska data erhöles vid utskrivningen och efter ett år. Tabell 8 och 9 visar dessa effektivitetsresultat.

2.2 Prövning efter marknadsintroduktion av lägre målvärde för antikoagulation

Den prospektiva randomiserade kliniska studien för antikoagulation med On-X (PROACT) har utformats för att utvärdera om det är säkert och effektivt att behandla patienter, i vilka On-X konstgjord hjärtklaff har implanterats, med mindre aggressiv antikoagulationsterapi än vad som för närvarande rekommenderas i riktlinjer från ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) eller ACCP (American College of Chest Physicians) för patienter som ges en mekanisk tvåbladig klaffprotes. Den första gruppen som slutförde registrering och analys användes för att jämföra standard antikoagulationsterapi med ett målvärde för INR (International Normalized Ratio) på 1,5 till 2,0 i högriskpatienter för vilka aortaklaffsättning (AVR) krävs.

Studiens utformning och urval av patienter

Högrisk-AVR-delen av PROACT-studien var en prospektiv, randomiserad och kontrollerad studie utan blindprov som jämförde resultaten efter AVR med On-X klaffen. Det var en multicenterstudie vid 36 kliniker i Nordamerika och 35 av dessa var i USA och 1 klinik var i Kanada. Totalt 425 patienter ingick i denna grupp för AVR i patienter med hög risk för trombos i klaff och tromboemboli. Registrering påbörjades i juni 2006 och avslutades för högrisk-AVR-gruppen i oktober 2009. Uppföljningsdata t.o.m. den 1 september 2014 fanns tillgängliga för denna rapport. De primära ändpunkterna var frekvenserna av trombos i klaff, tromboemboli, blödning, reoperation, explantation och mortalitet p.g.a. alla orsaker och klaffrelaterad mortalitet, enligt definitionen i riktlinjerna från STS/AATS (Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery) för klaffstudier. Icke-underlägsenhet mellan de 2 grupperna skulle utvärderas med kombinerade frekvenser av trombos i klaff, tromboemboli och blödning samt en marginal för icke-underlägsenhet på 1,5 % (absolut). Uppskattning av stickprovstorlek bestämdes med en 1-sidig proportionstest med ett fel av typ I på 0,05 och en känslighet på 80 % för att testa hypotesen om icke-underlägsenhet.

Kriterier för att inkludera patienter

Följande kriterier användes för att inkludera patienter:

1. Patienter med klinisk indikering för isolerad AVR
2. Patienter med följande tillstånd, vilket placerar en patient i "högriskgruppen": kroniskt förmaksflimmer, ejektionsfraktion i vänster kammare < 30 %, förstorat vänster förmak > 50 mm i diameter, spontan ekokardiografisk kontrast i vänster förmak, patologiska kärnfunktioner, neurologiska händelser, hyperkoagulabilitet (definieras nedan), vänster eller höger ventrikulär aneurysm, avsaknad av trombocytreaktion på aspirin eller Clopidogrel och kvinnor som ges terapi med östrogenersättning.
3. Åtföljande hjärtkirurgi, inklusive bypasstransplantat av koronarartär, reparation av mitralis- eller trikuspidalklaff, ersättning av stigande aorta och labyrintprocedur var tillåtna
4. Vuxna patienter (minst 18 års ålder)

Kriterier för att inte inkludera patienter

De viktigaste kriterierna för att inte inkludera patienter var följande:

1. Klaffersättning på höger sida
2. Dubbel klaffersättning (aorta plus mitralis)
3. Patienter med aktiv endokardit vid implantationstillfället
4. Tidigare bekräftad eller misstänkt tromboembolihändelse eller tromboflebit som inträffade eller avhjälpes under året innan registreringen
5. Patienter i akut tillstånd

Hyperkoagulabilitet i AVR-patienterna definierades av följande blodtester som utfördes före operationen och innan warfarinterapi inleddes: aktiverad protein C-resistans (V-faktor Leiden-mutation), protrombinmutation, antitrombin III-aktivitet, protein C-aktivitet, protein S-aktivitet, VIII-faktoraktivitet och LDL-kolesterol. Resistans mot aspirin eller Clopidogrel i AVR-patienter definierades från kliniska laboratorieprovresultat: urin 11-dehydro-tromboxan B2 (ändrades senare till blodtromboxan A2) för aspirin och P2Y12-hämning för Clopidogrel.

Randomisering till test- och kontrollgrupper

Alla patienter gavs rutinmässig warfarin med ett INR-målvärde på 2,0 till 3,0, plus aspirin 81 mg dagligen under de 3 första månaderna efter operationen. Vid 90 dagar efter operationen utfördes randomisering med en Mersenne Twister-algoritm för standardrandomisering via en online-randomiseringsmodul.

Testgruppen: För de 3 första månaderna efter operationen användes warfarin med ett INR-målvärde på 2,0 till 3,0 med aspirin 81 mg/dag. Efter 3 månader minskades warfarin-dosen till ett INR-målvärde på 1,5 till 2,0 med aspirin 81 mg/dag.

Kontrollgruppen: Efter operationen användes warfarin med ett INR-målvärde på 2,0 till 3,0 med aspirin 81 mg/dag under hela studien.

Alla patienter i testgruppen som hade en tromboembolihändelse överfördes till standard antikoagulationsterapi (INR, 2,0 - 3,0 plus aspirin 81 mg/dag), trots att sådana patienter stannade kvar i testgruppen baserat på avsikt för behandling.

Primära ändpunkter

De primära ändpunkterna inkluderade större blödningshändelser, mindre blödningshändelser, transitorisk ischemisk attack (TIA), ischemisk stroke, perifer tromboemboli, trombos i klaff, en kombination av dessa händelser, reoperation, explantation och mortalitet p.g.a. alla orsaker och klaffrelaterad mortalitet.

Sekundära ändpunkter

De sekundära ändpunkterna inkluderar endokardit, hemolys, hemolytisk anemi, paravalvulärt läckage, strukturell och icke-strukturell dysfunktion, postoperativ funktionell New York Heart Association-klassificering och ekokardiografisk hemodynamik (toppgradient, medelgradient, effektivt öppningsområde och klaffregurgitation).

Uppföljningsschema

Uppföljning av patienterna gjordes vid personliga besök på studieplatserna vid 3 månader, 6 månader och 1 år efter operationen och sedan varje år i 2 till 5 år och så mycket som 8 år efter operationen för att insamla nödvändiga 800 patient-år av uppföljning som föreskrivs av FDA. Under dessa besök utfördes elektrokardiografi eller ekokardiografi enligt kraven i protokollet och enligt vad som indikerades kliniskt. För alla patienter som gavs warfarin-terapi skedde uppföljning varje vecka med INR-testning i hemmet, centralt via telefon eller online-databas. Uppföljningsperioden var t.o.m. den 1 september 2014 och var komplett för 98 % av patienterna.

INR-hantering

Alla patienter gavs en INR-monitor för användning i hemmet, vid randomisering. INR-kontrollen skedde vid testning varje vecka i hemmet och justeringar av warfarindosen gjordes av kliniker för att minimera INR-variationen och maximera tiden i INR-målintervall. Efterlevnad av övervakning i hemmet bestämdes av hur ofta testerna gjordes som utfördes varje månad.

Statistisk analys

Beskrivande statistik, inklusive medelvärde och standardavvikelse, rapporterades för siffervärden. Tidiga biverkningar var de som inträffade före randomisering och dessa beräknades som procenttal. Frekvenser för sena (efter randomisering) linjäriserade biverkningar i %/patient-år (pt-år) beräknades baserat på säkerhetspopulationen, inklusive alla patienter som hade givits minst 1 dos av läkemedlet i studien. Kaplan-Meier livstabelkurvor beräknades för tid till händelse-data, från tidpunkten för randomisering till första händelsen. Analyserna utfördes med statistikprogramvaran Statistical Analysis Systems, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTAT

Från juni 2006 till oktober 2009 registrerades 425 patienter i högrisk-AVR-delen av PROACT-studien. Av dessa 425 patienter randomiserades, 3 månader efter operationen, 185 till testgruppen och 190 till kontrollgruppen. Uppföljningsperioden var i genomsnitt 3,82 år, t.o.m. den 1 september 2014 (878,6 patient-år för kontrollgruppen och 766,2 patient-år för testgruppen). De återstående 50 patienterna togs bort från studien före randomisering av följande orsaker: dödsfall (n = 8), uteslutning p.g.a. biverkning enligt protokoll (n = 10), annan eller ingen operation utförd (n = 14), patient eller läkare lämnade studien (n = 11), uteslutande p.g.a. protokollkriterium (n = 3), explantation (n = 1), och gick förlorad för uppföljning (n = 3). Genomsnittlig ålder vid den kirurgiska proceduren var $55,8 \pm 12,0$ år (variationsvidd: 22 - 85) för kontrollgruppen och $54,1 \pm 13,0$ år (variationsvidd: 20 - 83) för testgruppen ($p = 0,187$). I kontroll- och testgruppen var 81 % respektive 80 % av patienterna män ($p = 0,898$).

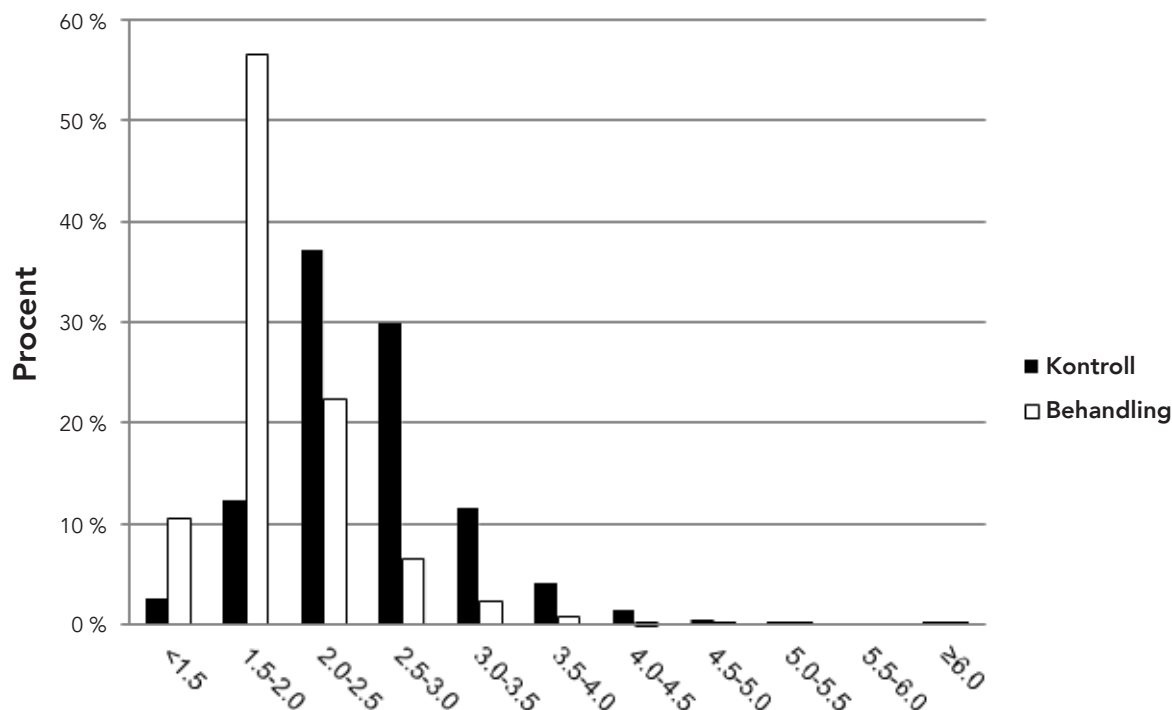
Jämförelser mellan de 2 grupperna för naturliga patologiska klafffunktioner, klaffskada, preoperativ funktionell New York Heart Association-klassificering, kliniska riskfaktorer och onormala laboratorieresultat anges i Tabell 10. Inga statistiskt signifikanta skillnader påträffades.

Patienterna ansågs uppfylla minimal efterlevnad om de testades minst två gånger i månaden, ungefär dubbelt så ofta som konventionell INR-övervakning på klinik inom öppenvården. Patienterna ansågs uppfylla full efterlevnad när deras testfrekvens var 2 - 3 gånger per månad. Bästa möjliga övervakning i hemmet skulle ha givit ett genomsnittligt intervall mellan tester på 7 dagar. I den aktuella studien var genomsnittsintervallet mellan tester 9 dagar i båda grupperna. Mer än 80 % av patienterna uppfyllde minimal efterlevnad med procedurer för övervakning i hemmet, >20 % hade bästa möjliga efterlevnad och 96 % av alla patienter hade minst en gång försökt utföra testning i hemmet. Slutligen vägrade 4 % av patienterna helt och hållet att ha INR-övervakning i hemmet och övervakades av deras lokala läkare vid besök på klinik. INR-medelvärdet var $1,89 \pm 0,49$ (median: 1,80) för testpatienterna (målvärde: 1,5 - 2,0) och $2,50 \pm 0,63$ (median: 2,40) för kontrollpatienterna (målvärde: 2,0 - 3,0).

Figur 17 visar fördelningen av INR-mätningar efter grupp, vilket påvisar de lägre INR-nivåerna som upprätthölls i testgruppen. Procentandelen INR-mätningar i målintervallet var 64,1 % för testgruppen och 70,4 % för kontrollgruppen. Testgruppens procentandel inom intervallet var liknande som kontrollgruppens, trots mindre målvärdesintervall. Medelvärde och median för INR var inom målintervallet för båda grupperna. Procentandelen mätvärden >3,0 eller <1,5 var 17,3 % i kontrollgruppen respektive 13,5 % för testgruppen.

Resultaten från de primära ändpunktshändelserna framgår av Tabell 11. De linjäriserade frekvenserna för sena händelser visade att testgruppen hade lägre händelsefrekvenser vid både större och mindre blödning.

Figur 17. INR-fördelningar



Frekvenserna för tromboshändelser tycktes vara liknande i de 2 grupperna. Skillnaden i blödningshändelser mellan de 2 grupperna var märkbart bättre för testgruppen. Dessutom var mortalitetsfrekvenserna i de 2 grupperna liknande. Frekvenserna för andra sekundära klaffrelaterade händelser som inte anges i Tabell 11 var samtliga <1 %/patient-år och var också liknande i de 2 grupperna.

Före randomisering hade 4 patienter dött inom de första 30 dagarna och ytterligare 4 hade dött mellan 30 och 90 dagar. De 4 tidiga dödsfallen var p.g.a. kardiogen chock, organsvikt i flera organ, biventrikulär svikt och ateroembolism-skurar som leder till njursvikt. Samtliga dessa inträffade inom 2 dagar efter operationen. De 4 dödsfallen som inträffade 30 till 90 dagar efter operationen var p.g.a. plötsligt dödsfall av okänd orsak, protetisk endokardit, hjärnblödning och arytm.

Efter randomisering var antalet plötsliga dödsfall liknande i båda grupperna (3 i varje grupp). 3 hjärtdödsfall inträffade i kontrollgruppen och inget i testgruppen. Klaffrelaterade dödsfall omfattade 2 hjärnblödningshändelser och 1 magtarmblödningshändelse i kontrollgruppen och 1 ischemisk stroke och 1 hjärnblödningshändelse i testgruppen. De återstående sena dödsfallen bestämdes genom oberoende bedömning att inte vara klaffrelaterade och det fanns 7 i varje grupp.

En kvalitativ utvärdering av reoperation och explantat gav till resultat att typerna och orsakerna för reoperationer och explantat var liknande i de 2 grupperna. Före randomisering var den vanligaste kirurgiska proceduren ny utforskning för perioperativ blödning, vilket inträffade 22 gånger (5,2 % av 425 patienter eller ungefär hälften av alla perioperativa blödningshändelser). Insättning av ny pacemaker inom 14 dagar var den näst vanligaste proceduren och inträffade hos 19 patienter (4,5 % av 425 patienter). Andra tidiga procedurer var för magtarmblödning, protetisk endokardit, omläggning av sternum-trådar och ockult graviditet. Var och en av dessa inträffade en gång. Efter randomisering kopplades klaffrelaterade reoperationer till protetisk endokardit, paravalvulärt läckage, trombos, perifer trombektomi, blödning och hjärtransplantation. Totalt sett var frekvensen av reoperationer efter randomisering 0,46 %/patient-år för kontrollgruppen och 0,91 %/patient-år för testgruppen och frekvensen av explantationer var 0,34 % i kontrollgruppen och 0,91 % i testgruppen. Typer av och antal reoperationer och explantationer är liknande i grupperna.

TIA definierades som en neurologisk nedsättning som varade ≤3 dagar. Sju (7) TIA inträffade i kontrollgruppen, med en genomsnittlig varaktighet på 1,6 dagar, och 11 i testgruppen, med en genomsnittlig varaktighet på 1 dag. Dessa var alla kortvariga - förlorad syn, domning, svaghet eller stickande känsla i patienter vars skanningbilder från datortomografi och magnetiska resonansbilder inte uppvisade något onormalt eller ny cerebral infarkt. Sju (7) ischemiska stroke inträffade i kontrollgruppen och 6 inträffade i testgruppen. Av dessa hade 3 var, i kontroll- och testgruppen, tillfrisknat inom 3 dagar, men resultat från datortomografi och magnetiska resonansbilder var positiva. Fyra (4) kontrollpatienter och 2 testpatienter fick en livsvarig neurologisk nedsättning och 1 testpatient dog av stroke på den andra postoperativa dagen. Fallen av neurologiska tromboembolihändelser i de 2 grupperna var liknande, vilket framgår av Tabell 11.

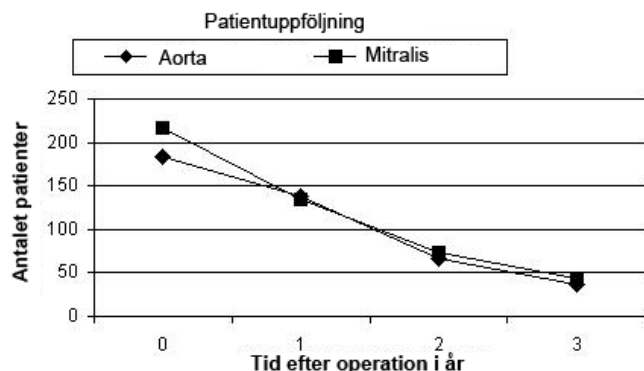
Trombos i klaff var kvalitativt annorlunda än tromboemboli genom att alla 4 händelserna med trombos i klaff inträffade i patienter som hade slutat att ta warfarin, trots medicinsk rådgivning. Dessa fall hanterades med explantation av klaff (1 kontroll och 1 test), 1 trombektomi och 1 spontant tillfrisknande genom att warfarin gavs igen. Alla 4 patienterna tillfrisknade.

Av de primära ändpunktshändelserna i kontroll- och testgruppen sammantaget var 46 större blödningshändelser, 44 mindre blödningshändelser, 13 ischemiska stroke och 18 TIA. Större blödningshändelser klassificerades ytterligare som 5 hjärnblödningshändelser, 27 magtarmblödningshändelser, 3 hematom, 2 näsblödningar och 9 andra blödningshändelser. Hjärnblödningshändelser gav upphov till 3 dödsfall och 2 livsvariga nedsättningar. Ischemiska stroke gav upphov till 1 dödsfall och 6 livsvariga nedsättningar; 6 patienter tillfrisknade helt inom <3 dagar. Tabell 11 delar upp blödnings- och hjärnhändelserna på de i kontrollgruppen och de i testgruppen.

För att testa studiens hypotes utfördes analyser av icke-underlägsenhet och dessa framgår av Tabell 12. Dessa analyser fastställer att testgruppen är icke-underlägsen kontrollgruppen med en marginal för icke-underlägsenhet på 1,5 %. Dessutom krävdes enligt protokollet jämförelser med objektiva prestandakriterier (OPC) och dessa framgår av Tabell 13. Studien kan betraktas som framgångsrik om OPC-händelsefrekvenserna måste vara mindre än två gånger motsvarande OPC, vilket framgår av tabellen.

Diagram 1: Patientuppföljning över tid

Implanterade aortapatienter, N = 184,
Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår
Implanterade mitralispatienter, N = 229,
Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår



Uppföljda patienter, Nf	Utskrivning	1 år postoperativt	2 år postoperativt	3 år postoperativt
	Aorta	184	138	66
Mitralis	216	134	74	44

Tabell 3: Frekvens av iakttagna biverkningar¹ vid aortaklaffsättning

Alla implanterade patienter N = 184, Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår

Komplikation	Tidiga händelser		Sena händelser ²		Avsaknad av händelse ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/patient-år	1 år postoperativt (n=138)	3 år postoperativt (n=37)
Mortalitet (all)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mortalitet (klaffrelaterad)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokardit	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantat	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemolys⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hemorragi ⁶ (alla)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Hemorragi (kraftig)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Perivalvulärt läckage (alla)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Perivalvulärt läckage (kraftigt)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Icke-strukturell klaffdysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Reoperation (klaffrelaterad)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Strukturell klaffdysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboemboli	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombos	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Anmärkningar:

1. Uppgifterna inkluderar inte resultat från dubbel klaffsättning.
2. Sena händelser beräknade som linjära frekvenser baserat på totala antalet patientår.
3. Avsaknad av händelse beräknades baserat på Kaplan-Meiers metod. SE = Standard Error (standardfel).
4. n = antal patienter i varje kategori; N = totalt antal patienter i studien.
5. Blodstudier som utförts vid ett centralt laboratorium har fastställt att klaffen skapar en låg nivå av fullt kompenserad hemolys som kännetecknas av en ökning av SLDH med ett medelvärde inom normal variationsvidd, en minskning av haptoglobin till under normalt hos 69 % av de patienter som fått aortaklaffen ersatt (AVR) och 65 % av de patienter som fått mitralisklaffen ersatt (MVR) efter 1 år, och alla andra analyser inom normal variationsvidd.
6. De antikoagulationsmedel som användes rapporterades. INR-målvärdet var 2,5 till 3,5 hos AVR och 3,0 till 4,5 hos MVR.

Tabell 4: Frekvens av iakttaga biverkningar¹ vid mitralisklaffersättning

Alla implanterade patienter N = 229, Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår

Komplikation	Tidiga händelser		Sena händelser ²		Avsaknad av händelse ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/patient-år	1 år postoperativt (n=134)	3 år postoperativt (n=44)
Mortalitet (all)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalitet (klaffrelaterad)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokardit	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantat	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolys⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hemorragi ⁶ (alla)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Hemorragi (kraftig)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Perivalvulärt läckage (alla)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Perivalvulärt läckage (kraftigt)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Icke-strukturell klaffdysfunktion	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Reoperation (klaffrelaterad)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Strukturell klaffdysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboemboli	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombos	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Anmärkningar:

1. Uppgifterna inkluderar inte resultat från dubbel klaffersättning.
2. Sena händelser beräknade som linjära frekvenser baserat på totala antalet patientår.
3. Avsaknad av händelse beräknades baserat på Kaplan-Meiers metod. SE = Standard Error (standardfel).
4. n = antal patienter i varje kategori; N = totalt antal patienter i studien.
5. Blodstudier som utförts vid ett centralt laboratorium har fastställt att klaffen skapar en låg nivå av fullt kompenserad hemolys som kännetecknas av en ökning av SLDH med ett medelvärde inom normal variationsvidd, en minskning av haptoglobin till under normalt hos 69 % AVR och 65 % MVR efter 1 år, och alla andra analyser inom normal variationsvidd.
6. De antikoagulationsmedel som användes rapporterades. INR-målvärdet var 2,5 till 3,5 hos AVR och 3,0 till 4,5 hos MVR.

Tabell 5: Preoperativ patientstatistik**Aorta, preoperativ patientstatistik**Alla implanterade patienter, N = 184,
Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår

Patientegenskaper		N	% (n/N) ¹
Ålder i år vid implantation		60,2 ± 8,4	
Kön:	• Man	121	65,8 %
	• Kvinna	63	34,2 %
NYHA-klassificering:	• I	9	4,9 %
	• II	91	49,5 %
	• III	79	42,9 %
	• IV	5	2,7 %
	• Okänd	0	0,0 %
Klaffskada:	• Stenos	86	46,7 %
	• Insufficiens	39	21,2 %
	• Blandad	59	32,1 %
	• Annan	0	0 %

Anmärkningar: 1. n = antal patienter i varje kategori; N = totalt antal patienter i studien.

Mitralis, preoperativ patientstatistikAlla implanterade patienter, N = 229,
Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår

Patientegenskaper		N	% (n/N) ¹
Ålder i år vid implantation		59,2 ± 10,6	
Kön:	• Man	86	37,6 %
	• Kvinna	143	62,4 %
NYHA-klassificering:	• I	5	2,2 %
	• II	68	29,7 %
	• III	134	58,5 %
	• IV	18	7,9 %
	• Okänd	4	1,7 %
Klaffskada:	• Stenos	29	12,7 %
	• Insufficiens	111	48,5 %
	• Blandad	87	38,0 %
	• Annan	2	0,9 %

Anmärkningar: 1. n = antal patienter i varje kategori; N = totalt antal patienter i studien.

Tabell 6: Operationsstatistik¹

Aortklaff, operationsstatistik

Alla implanterade patienter, N = 184,
Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår

Variabel	Kategori ¹	n	% (n/N) ²	
Etiologi ³	Förkalkningsrelaterad	92	50,0 %	
	Degenerativ	51	27,7 %	
	Reumatisk	24	13,0 %	
	Kongenital	18	9,8 %	
	Endokardit	8	4,4 %	
	Klaffprotesdysfunktion	0	0,0 %	
	Annan	6	3,3 %	
	Åtföljande procedurer ³	Ingen	141	76,7 %
Koronarartär bypassgraft		21	11,4 %	
Myotomi		10	5,4 %	
Mitralis reparation		5	2,7 %	
Aorta reparation eller ersättning		4	2,2 %	
Trikuspidal reparation		1	0,5 %	
Muskelbrygga		1	0,5 %	
Trikuspidal ersättning		0	0,0 %	
Explantat av annuloplastikring		0	0,0 %	
Labyrintoperation		0	0,0 %	
Stängning av förmaksöra		0	0,0 %	
Ventrikulär aneurysm reparation		0	0,0 %	
Annan		0	0,0 %	
Preexisterande tillstånd ³		Systemisk hypertoni	90	48,9 %
	Hyperlipidemi	83	45,1 %	
	Angina	42	22,8 %	
	Koronarartärsjukdom	42	22,8 %	
	Diabetes Mellitus	33	17,9 %	
	Atriell arytm	25	13,6 %	
	Vänster ventrikeldysfunktion	23	12,5 %	
	Kronisk hjärtinsufficiens	22	12,0 %	
	Hjärtinfarkt	12	6,5 %	
	Cerebrovaskulär insult	10	5,4 %	
	Karotisartärsjukdom	7	3,8 %	
	Endokardit	4	2,2 %	
	Kardiomyopati	3	1,6 %	
	Pacemakerimplantation	2	1,1 %	
	Koronarartär bypassgraft	1	0,5 %	
	Tidigare aortklaffersättning	1	0,5 %	
	Tidigare mitralisklaffersättning	0	0,0 %	
	Annan	27	14,8 %	
	Klaffstorlek	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 %	

Anmärkningsar:

1. Ordnade efter händelsefrekvens, utom klaffstorleken.
2. n = antal patienter i varje kategori; N = totalt antal patienter i studien.
3. Kan vara mer än en per patient.

Mitralisklaff, operationsstatistik

Alla implanterade patienter, N = 229,
Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår

Variabel	Kategori ¹	N	% (n/N) ²
Etiologi ³	Reumatisk	86	37,6 %
	Degenerativ	62	27,1 %
	Förkalkningsrelaterad	36	15,7 %
	Endokardit	16	7,0 %
	Klaffprotesdysfunktion	6	2,6 %
	Kongenital	4	1,8 %
	Annan	38	16,6 %
	Åtföljande procedurer ³	Ingen	130
Koronarartär bypassgraft		44	19,2 %
Trikuspidal reparation		22	9,6 %
Stängning av förmaksöra		12	5,2 %
Mitralis reparation		12	5,2 %
Labyrintoperation		12	5,2 %
Stängning av septumdefekt		8	3,5 %
Ventrikulär aneurysm reparation		3	1,3 %
Muskularisering		2	0,9 %
Trikuspidal ersättning		1	0,4 %
Explantat av annuloplastikring		1	0,4 %
Preexisterande tillstånd ³	Atriell arytm	137	59,3 %
	Lunghypertoni	108	46,8 %
	Systemisk hypertoni	88	38,1 %
	Hyperlipidemi	88	38,1 %
	Kronisk hjärtinsufficiens	80	34,6 %
	Annan	77	33,3 %
	Koronarartärsjukdom	67	29,0 %
	Cigarettökare	64	27,7 %
	Vänster ventrikeldysfunktion	47	20,4 %
	Cerebrovaskulär insult	43	18,6 %
	Diabetes Mellitus	40	17,3 %
	Angina	38	16,4 %
	Hjärtinfarkt	30	13,0 %
	Hypertyreoidism	27	11,7 %
	Kronisk obstruktiv lungsjukdom	25	10,8 %
	Endokardit	18	7,8 %
	Mag-/tarmsår	18	7,8 %
	Kronisk njursvikt	13	5,6 %
	Karotisartärsjukdom	12	5,2 %
	Koronarartär bypassgraft	10	4,4 %
Cancer	10	4,4 %	
Tidigare mitralisklaffersättning	9	3,9 %	
Kardiomyopati	8	3,5 %	
Pacemakerimplantation	6	2,6 %	
Klaffstorlek	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabell 7: Antal implanterade och år efter klaffstorlek

Antal aortapatienter implanterade och antal patientår efter klaffstorlek

Alla implanterade patienter, N = 184,

Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår

	Antal efter klaffstorlek					Totalt
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Antal implanterade patienter	17	35	70	38	24	184
Antal patientår	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Antal mitralispatienter implanterade och antal patientår efter klaffstorlek

Alla implanterade patienter, N = 229,

Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår

	Antal efter klaffstorlek			Totalt
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Antal implanterade patienter	33	131	65	229
Antal patientår	60,2	239,1	118,6	417,9

Tabell 8: Resultat för klaffeffektivitet

Aorta effektivitetsresultat, Funktionell New York Heart (NYHA) klassificering¹

Alla implanterade patienter, N = 184,

Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår

NYHA klass	Preoperativ bedömning (Nd = 184)		Postoperativa bedömningar					
			1 år (10-14 månader) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 år (22-26 månader) (Nf = 66, Nd = 66)		3 år (34-38 månader) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Obestämd ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Saknas ⁵	0	I.U.	9	I.U.	0	I.U.	1	I.U.

Anmärkningar:

- Uppgifterna inkluderar inte resultat från dubbel klaffersättning.
- Nf = antal uppföljda patienter (återgivet från Diagram 1), Nd = antal patienter för vilka NYHA-data insamlades (inkluderar ej saknade).
- n = antal patienter i varje kategori.
- Obestämda betyder att data samlats in men klass kunde inte bestämmas under granskningen
- Saknas hänvisar till skillnaden mellan antalet uppföljda patienter, Nf, och antalet patienter för vilka NYHA data samlades in, Nd.

Mitralis effektivitetsresultat, Funktionell New York Heart (NYHA)-klassificering¹

Alla implanterade patienter, N = 229,

Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår

NYHA klass	Preoperativ bedömning (Nd = 229)		Postoperativa bedömningar					
			1 år (10-14 månader) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 år (22-26 månader) (Nf = 74, Nd = 69)		3 år (34-38 månader) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Obestämd ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Saknas ⁵	0	I.U.	7	I.U.	5	I.U.	2	I.U.

Anmärkningar:

- Uppgifterna inkluderar inte resultat från dubbel klaffersättning.
- Nf = antal uppföljda patienter (återgivet från Diagram 1), Nd = antal patienter för vilka NYHA-data insamlades (inkluderar ej saknade).
- n = antal patienter i varje kategori.
- Obestämda betyder att data samlats in men klass kunde inte bestämmas under granskningen
- Saknas hänvisar till skillnaden mellan antalet uppföljda patienter, Nf, och antalet patienter för vilka NYHA data samlades in, Nd.

Tabell 9: Effektivitetsresultat, hemodynamiska resultat

Effektivitetsresultat, Aorta hemodynamiska resultat¹

Alla implanterade patienter, N = 184,
Kumulativ uppföljning = 411,8 patientår

Hemodynamisk parameter	Resultat efter klaffstorlek									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Tidig postoperation (< 30 dagar), N_i² = 184										
Medelgradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Medel ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Medel ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitation ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9 %	14	35,0 %	31	43,1 %	19	50,0 %	9	37,5 %
•1-2+	12	54,6 %	25	62,5 %	37	51,4 %	19	50,0 %	13	54,2 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	2,8 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ej tillgänglig	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 år postoperation, N_i = 138										
Medelgradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Medel ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Medel ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitation	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0 %	6	21,4 %	24	40,0 %	12	40,0 %	5	23,8 %
•1-2+	11	68,8 %	21	75,0 %	33	55,0 %	16	53,3 %	15	71,4 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,3 %	2	6,7 %	1	4,8 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ej tillgänglig	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 år postoperation, N_i = 103 (totalt av 2 år (66) och 3 år (37) uppföljning)										
Medelgradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Medel ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Medel ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitation	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0 %	9	24,3 %	27	39,7 %	17	47,2 %	7	28,0 %
•1-2+	12	60,0 %	25	67,6 %	37	54,4 %	16	44,4 %	17	68,0 %
•3+	2	10,0 %	0	0,0 %	3	4,4 %	2	5,6 %	1	4,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,8 %	0	0,0 %
•Ej tillgänglig	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Anmärkingar:

- Hemodynamiska utvärderingar utfördes med användning av transtorakal ekokardiografi (TTE) och i vissa fall, transesofagal ekokardiografi (TEE). Uppgifterna inkluderar resultat från dubbel klaffersättning.
- N_i = antal uppföljda patienter (återgivet från Diagram 1).
- Medelgradient representerar tryckfallet uppmätt genom klaffen i mmHg.
- N_d = antalet patienter för vilka hemodynamiska data insamlades.
- EOA = effektivt öppningsområde uppmätt i cm².
- Regurgitation representerar klaffens blodbackflöde på grund av normalt läckage och perivalvulärt läckage; 0 = inget, 1+ = svagt, 2+ = måttligt, 3+ = måttligt/allvarligt, 4+ = allvarligt.
- n = antal patienter i varje kategori.

Effektivitetsresultat, Mitralis hemodynamiska resultat¹

Alla implanterade patienter, N = 229,
Kumulativ uppföljning = 417,9 patientår

Hemodynamisk parameter	Resultat efter klaffstorlek					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Tidig postoperation (< 30 dagar), N_i² = 216						
Medelgradient ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Medel ± SD	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Medel ± SD	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitation ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4 %	73	70,2 %	40	71,4 %
•1-2+	4	14,3 %	25	24,0 %	16	28,6 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ej tillgänglig	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 år postoperation, N_i = 134						
Medelgradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Medel ± SD	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Medel ± SD	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitation	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3 %	53	80,3 %	23	79,3 %
•1-2+	3	20,0 %	11	16,7 %	6	20,7 %
•3+	1	6,7 %	1	1,5 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Ej tillgänglig	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabell 10: Preoperativa egenskaper för test- och kontrollgruppen för högrisk-AVR-gruppen

Klass/test	Test (n=185)	Kontroll (n=190)	P-värde
Patologiska klaffresultat (etiologi)			
Reumatisk	3 (2)	3 (2)	0,71
Förkalkningsrelaterad	121 (65)	130 (68)	0,61
Kongenital	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokardit	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativ/Myxomatös	31 (17)	32 (17)	0,89
Klaffprotes dysfunktion	8 (4)	9 (5)	0,79
Klaffskada			0,24
Stenos	95 (51)	97 (51)	
Regurgitation	46 (25)	34 (18)	
Blandad	39 (21)	54 (28)	
NYHA klass			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Okänt	16 (9)	14 (7)	
Kliniska riskfaktorer			
Förmaksflimmer	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejektionsfraktion < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Östrogenterapi	4 (2)	2 (1)	0,66
Vänster förmaksdiameter > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologiska händelser	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontan			
ekokardiografisk kontrast	0(0)	2 (1)	0,46
Ventrikulär aneurysm	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Onormala laborietester			
AT-III-aktivitet	28 (15)	24 (13)	0,58
VIII-faktor-aktivitet	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
V-faktor Leiden-mutation	5 (3)	3 (2)	0,71
Protein C-aktivitet	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombinmutation	4 (2)	3 (2)	0,96
Protein S-aktivitet	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12-hämning	42 (23)	52 (27)	0,35
Urin-tromboxan	84 (45)	69 (36)	0,09

Data presenteras som n (%). Fallfrekvenser efter sjukdomsetiologi och jämförelse av test- och kontrollgruppen med en chi-kvadrat-test för signifikans (inklusive Yates korrektion för kontinuitet för liten stickprovsstorlek). AVR, Aortaklaffersättning; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombin III. Alla p-värden är tester på proportioner, utom klaffskada och NYHA-klassfördelningar, vilka är chi-kvadrat-tester för fördelningar.

Tabell 11: Linjäriserade sena biverkningsfrekvenser efter randomisering för högrisk-AVR-gruppen

Händelse	Kontroll (patient-år=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Test (patient-år=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Frekvens (%/patient-år)	N	Frekvens (%/patient-år)
Större blödning	34	3,87	12	1,57
Hjärnblödning	4	0,46	1	0,13
Mindre blödning	35	3,98	9	1,17
Blödning, totalt	69	7,85	21	2,74
Ischemisk stroke	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologisk händelse, TE	14	1,59	17	2,22
Perifer TE	1	0,11	4	0,52
TE, totalt	15	1,70	21	2,74
Trombos i klaff	2	0,23	2	0,26
Större blödning, TE och trombos i klaff	51	5,80	35	4,57
Kombinerad primär ändpunkt	86	9,79	44	5,74
Plötsligt dödsfall	3	0,34	3	0,39
Klaffrelaterat dödsfall	3	0,34	2	0,26
Mortalitet, totalt	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboemboli; Kombinerad primär ändpunkt = Kombination av Blödning, totalt, Neurologisk händelse, TE, Perifer TE och Trombos i klaff

Tabell 12: Icke-underlägsenhet - analyser

Komplikationer från kategorier	Antal händelser, kontroll	Frekvens (%/patient-år)	Antal händelser, behandling	Frekvens (%/patient-år)	Skillnad (Behandling-Kontroll)	95 % CI av Skillnad [1]	Indikator på icke-underlägsenhet (1,5 % MI) [2]
Patient-år, totalt	878,6		766,2				
Kombinerad primär ändpunkt	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Icke-underlägsen
Större blödning, TE, trombos i klaff	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Icke-underlägsen

Kombinerad primär ändpunkt = Kombination av Blödning, totalt, Neurologisk händelse, TE, Perifer TE och Trombos i klaff; TE = Tromboemboli; CI = Konfidensintervall; MI = Marginal för icke-underlägsenhet [1] CI-värden beräknas med Poisson-fördelning, test. [2] Icke-underlägsenhet beräknas under nollhypotesen Behandlingsfrekvens - Kontroll $\leq 1,5$ %. I enlighet med FDA-riktlinjer från mars 2010 dras slutsatsen om icke-underlägsenhet om det övre gränsvärdet för det tvåsidiga konfidensintervallet är mindre än 1,5 %

Tabell 13: Analyser för objektiva prestandakriterier för behandlingsgrupp














Komplikationer från kategorier	Antal händelser	Frekvens (%/patient-år)	Ensidig övre gräns på 95 % CI	FDA OPC-frekvens (2* OPC-frekvens)	P-värde [1]
Patient-år, totalt	766,2				
Tromboemboli	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombos i klaff	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Större eller mindre blödning	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Större blödning	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Konfidensintervall

[1] CI-värden beräknas med Poisson-fördelning - Poisson-regression med en offset log total uppföljningstid.

P-värden representerar tester på nollhypotesen att Behandlingsfrekvens $\geq 2X$ FDA OPC-frekvens, med 1993-värden.

Tabell 14: Definitioner

	AUKTORISERAD EU-REPRESENTANT		FÅR INTE ANVÄNDAS OM FÖRPACKNINGEN ÄR SKADAD
	TILLVERKARE		FÅR INTE ÅTERANVÄNDAS
	SE BRUKSANVISNINGEN		UTGÅNGSDATUM
 WWW.ONXLT.COM/IFU/HV	SE BRUKSANVISNINGEN		SERIENUMMER
	KATALOGNUMMER		TILLVERKNINGSDATUM
	ÅNGSTERILISERAD		FÅR INTE OMSTERILISERAS
	MR-VILLKORLIG		

ON-X® PROSTETİK KALP KAPAĞI

KULLANIM TALİMATLARI

Standart Dikiş Halkası bulunan On-X® Mitral Kalp Kapağı

Conform-X® Dikiş Halkası bulunan On-X® Mitral Kalp Kapağı

Standart Dikiş Halkası ve Uzatılmış Tutucu bulunan On-X® Aortik Kalp Kapağı

Conform-X® Dikiş Halkası ve Uzatılmış Tutucu bulunan On-X® Aortik Kalp Kapağı

Anatomik Dikiş Halkası ve Uzatılmış Tutucu bulunan On-X® Aortik Kalp Kapağı

Tüm On-X LTI Kullanım Talimatlarının güncel revizyonu aşağıdaki adreste bulunabilir:
<http://www.onxlti.com/ifu>

İÇİNDEKİLER

ON-X® PROSTETİK KALP KAPAĞI	675
KULLANIM TALİMATLARI.....	677
1. CİHAZ TANIMI	677
2. KULLANIM ENDİKASYONLARI	677
3. KONTRENDİKASYONLAR	677
4. UYARILAR VE ÖNLEMLER	678
4.1 UYARILAR	678
4.2 ÖNLEMLER.....	678
5. OLASI ADVERS OLAYLAR.....	678
6. TEDAVİNİN ÖZELLEŞTİRİLMESİ	678
6.1 ÖZEL HASTA POPÜLASYONU.....	678
7. HASTA DANIŞMANLIĞI	679
8. TEMİN EDİLME ŞEKLİ	679
8.1 MEVCUT MODELLER VE BOYUTLAR	679
8.2 AMBALAJ	679
8.3 SAKLAMA.....	680
8.4 AKSESUARLAR.....	680
8.5 AKSESUAR TEMİZLİĞİ VE STERİLİZASYON.....	681
9. KULLANIM YÖNERGELERİ.....	681
9.1 DOKTOR EĞİTİMİ	681
9.2 STERİLİZASYON VE TEKRAR STERİLİZASYON.....	681
9.3 TAŞIMA VE HAZIRLIK TALİMATLARI	681
9.4 CİHAZ İMPLANTASYONU	683
9.5 SÜTÜR TEKNİKLERİ.....	684
9.6 YAPRAKÇIK HAREKETİNİ DEĞERLENDİRME VE KAPAK DÖNÜŞÜ	685
9.7 KAPAK ORYANTASYONU	685
10. AMELİYAT SONRASINA İLİŞKİN BİLGİLER	685
10.1 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) UYUMLULUĞU	685
10.2 İADE ÜRÜNLER.....	686
11. HASTA BİLGİLERİ.....	686
11.1 HASTA KAYDI	686
11.2 HASTA KAYIT KARTI	686
11.3 HASTA BİLGİLENDİRME KİTAPÇIĞI.....	686
12. GARANTİDEN FERAGAT BEYANNAMESİ	686
EK A	687
1. ADVERS DURUMLAR	687
1.1 GÖZLEMLenen ADVERS OLAYLAR	687
2. KLİNİK ÇALIŞMALAR	687
2.1 PAZARLAMA ÖNCESİ DENEYLER.....	687
2.2 PAZARLAMA SONRASI DÜŞÜK HEDEFLİ ANTİKOAGÜLASYON DENEYİ	687

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Aortik ve Mitral Profiller.....	677
Şekil 2: Aortik ve Mitral Kapak Tutucular.....	679
Şekil 3a: Ölçek ve Modelleme Ölçeği	680
Şekil 3b: Ölçek	680
Şekil 4: Alet Kolu	681
Şekil 5: Çevirici	681
Şekil 6: Yaprakçık Probu	681
Şekil 7a. Bükülüp Çevrilip açılan dış kapak	682
Şekil 7b. Çekme tırnağından çıkarın... ..	682
Şekil 7c. ...ya da steril alana ters çevirin.....	682
Şekil 8a. Sıyrır çıkar dış kapak	682
Şekil 8b. Çekme tırnağından çıkarın... ..	682
Şekil 8c. ...ya da steril alana ters çevirin	682
Şekil 9. İç kabın açılması	683
Şekil 10. Alet kolunun takılması.....	683
Şekil 11. Aortik modelleme ölçekleri aortik kapağı doğrular.....	683
Şekil 12. Supra-annüler kapak konumlandırma.....	684
Şekil 13. Dikiş halkası kesitleri.....	684
Şekil 14. Kapak tutucunun çıkarılması.....	684
Şekil 15. Kapak çeviriciyi takın.....	685
Şekil 16. Anti-anatomik olarak konumlandırılan mitral kapağın mil eksenini	685
Şekil 17. INR Dağıtımları	689

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1: Zaman İçerisinde Hasta Takibi	691
--	-----

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: On-X Kapak Spesifikasyonları (milimetre)	679
Tablo 2: Ölçek Seçimleri	680
Tablo 3: Aortik Değişimi Gözlemlenen Advers Olay Oranları	691
Tablo 4: Mitral Değişimi Gözlemlenen Advers Olay Oranları.....	692
Tablo 5: Ameliyat Öncesi Hasta Demografileri	692
Tablo 6: Ameliyat Edilebilir Hasta Demografileri	693
Tablo 7: Kapak Büyüklüğüne Göre İmlante Edilen Sayı ve Yıl	694
Tablo 8: Kapak Etkinliği Sonuçları.....	694
Tablo 9: Etkinlik Sonuçları, Hemodinamik Sonuçlar.....	695
Tablo 10: Yüksek riskli AVR grubu için test ve kontrol gruplarının ameliyat öncesi özellikleri.....	696
Tablo 11: Yüksek Riskli AVR Grubu için Randomizasyon Sonrası Linearize Geç Advers Olay Oranları.....	696
Tablo 12: Eşdeğerlik Analizleri.....	697
Tablo 13: Tedavi Grubu için Objektif Performans Kriteri Analizleri	697
Tablo 14: Tanımlar.....	698

KULLANIM TALİMATLARI

DİKKAT: Federal yasalar (ABD), bu cihazın yalnızca bir doktor tarafından veya doktorun talimatı üzerine satılmasına izin vermektedir.

1. CİHAZ TANIMI

On-X® Prostetik Kalp Kapağı (Şekil 1), bir açıklık yuvası ve iki yaprakçıktan oluşan iki yaprakçıklı mekanik kalp kapağıdır. Orifis içe akış alanının, akış türbülansını azaltmak üzere tasarlanan geniş bir girişi bulunmaktadır ve dışa akış çerçevesi, kapalı konumda iken yaprakçıkları korumak üzere tasarlanan yaprakçık korumalarından oluşmaktadır. Yaprakçıklar, orifis halkasının iç çevresinde bulunan tırnaklar çevresinde döner. Kapalı konumda, her yaprakçık, orifis düzlemine göre 40° nominal açı oluşturur. Açık konumda, her yaprakçık düzlemi, orifis düzlemine göre 90° nominal açı oluşturur. Yaprakçıklar, kapalı konuma göre 50° turlama kavisine sahiptir.

Açıklık, pirolitik karbonun saf alaşımsız şekli olan On-X® Karbon ile kaplı grafit substratından meydana gelir. Yaprakçıklar, radyopasite sağlamak üzere %10 ağırlığında tungsten ile emprenye edilen grafit substrat üzerinde tortulaşan On-X® Karbondan meydana gelir.

Dikiş halkası, titanyum tutucu halkalar ve 5-0 sütür malzemesi kullanan orifis üzerine monte edilmiş politetrafloroetilen (PTFE) kumaştan yapılır. Dikiş halkasının orifise bu şekilde bağlanması, implantasyon sırasında dikiş halkasının olması gereken yerde dönüşüne izin verir. Kapak oryantasyonu için dikiş halkası üzerinde oryantasyon referans işaretleri bulunmaktadır.

On-X® Prostetik Kalp Kapağı'nın 3 aortik ve 2 mitral dikiş halkası konfigürasyonu bulunmaktadır. Tüm aortik konfigürasyonlar 19, 21, 23, 25 ve 27/29 mm'lik ebatlardadır. Standart mitral dikiş halkası 23, 25, 27/29 ve 31/33 ebatlarındayken, mitral Conform-X® dikiş halkası sadece 25/33 ebatlarında mevcuttur.

19 mm ile 25 mm arasındaki aortik kapaklar, intra supra-annüler dikiş halkası konumu için tasarlanırken, 27/29 mm'lik kapak boyutu intra-annüler dikiş halkası konumu için tasarlanmıştır. Tüm mitral kapak ebatları, supra-annüler dikiş halkası konumu için tasarlanmıştır.

2. KULLANIM ENDİKASYONLARI

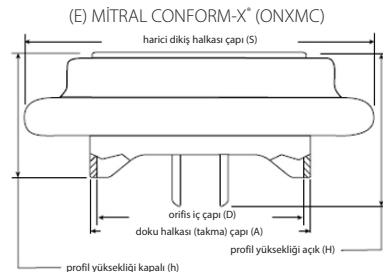
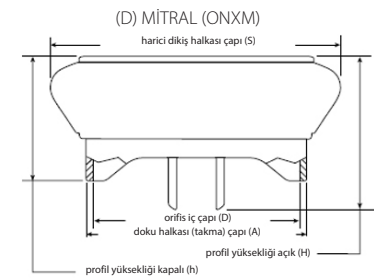
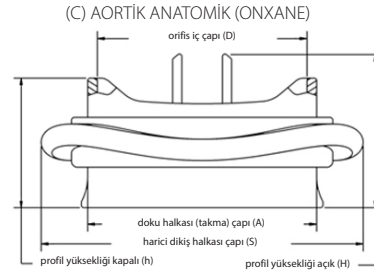
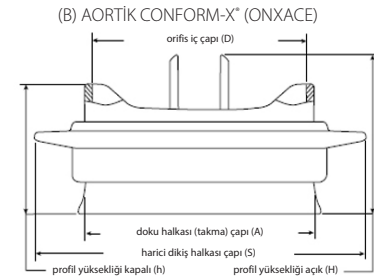
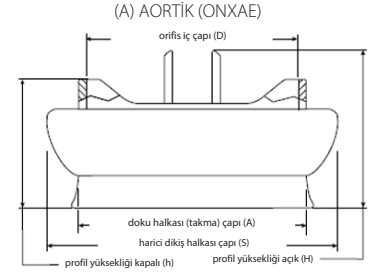
On-X Prostetik Kalp Kapağı, aortik ve mitral konumlarındaki hastalıklı, hasar görmüş veya hatalı çalışan doğal ya da prostetik kalp kapaklarının değiştirilmesinde endikedir.

3. KONTRENDİKASYONLAR

On-X Prostetik Kalp Kapağı, antikoagülasyon tedavisini tolere edemeyen hastalar için kontrendikedir.

Şekil 1: Aortik ve Mitral Profiller

(İlgili ebatlar için bkz. Tablo 1)



4. UYARILAR VE ÖNLEMLER

4.1 Uyarılar

YALNIZCA TEK KULLANIMLIKTIR.

Aşağıdaki durumlarda On-X Prostetik Kalp Kapağını KULLANMAYIN:

- protez düşmüş, hasar görmüş ya da bir şekilde yanlış kullanılmışsa;
- son kullanım tarihi geçmişse;
- emniyet mührü kırılmışsa;
- seri numarası etiketi, kap etiketinde bulunan seri numarası ile eşleşmiyorsa.

Protezin içinden kateter, cerrahi alet ya da transvenöz kalp pili kablosu GEÇİRMEYİN, bu kalp kapakçığı yetmezliğine, yaprakçık hasarına, yaprakçığın yerinden çıkmasına ve/veya kateter/alet/lead sıkışmasına neden olabilir.

On-X Prostetik Kalp Kapağını yeniden sterilize ETMEYİN.

4.2 Önlemler

Protezi yalnızca On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X Prostetik Kalp Kapağı Cihazları ile birlikte kullanın. Kapak ebadı seçiminde yalnızca On-XLTI On-X Prostetik Kalp Kapağı ölçekleri kullanılmalıdır; diğer ölçekler hatalı kapak seçimine neden olabilir.

Kapağın karbon yüzeylerine, eldivenli parmaklarla ya da metalik veya aşındırıcı cihazlarla temastan kaçının çünkü bunlar kapak yüzeyinde çıplak gözle görülmeyen, kapakta hızlandırılmış yapısal işlev bozukluğuna, yaprakçık sızıntısına neden olabilen veya trombus oluşumunda kaynak görevi gören hasara neden olabilir.

Kapak orifisi ya da yaprakçıklara aşırı güç uygulayarak proteze zarar vermekten kaçının.

5. OLASI ADVERS OLAYLAR

Prostetik kalp kapaklarının kullanımıyla ilişkili olası advers etkiler (alfabetik sıra ile) arasında aşağıdakiler bulunmakla birlikte, bunlarla sınırlı değildir:

- anjina
- kardiyak aritmi
- endokardit
- kalp yetmezliği
- hemoliz
- hemolitik anemi
- hemoraji (kanama)
- miyokard enfarktüsü
- protez yaprakçık kısılması (sıkışma)
- protezde yapısal olmayan işlev bozukluğu
- protez pannusu
- protezde perivalvüler sızıntı
- protez regürjitasyonu
- protezde yapısal işlev bozukluğu
- protez trombozu

- felç
- tromboembolizm

Bu komplikasyonların aşağıdakilere neden olması mümkündür:

- yeniden ameliyat
- eksplantasyon
- kalıcı sakatlık
- ölüm

Mekanik prostetik kalp kapakları, çalışmalarının olağan bir fonksiyonu olarak işitebilir sesler çıkarırlar. Bazı hastalarda bu sesler şikayete neden olabilir.

Yeniden Kullanım Riski Talimatı

AB Tıbbi Cihazlar Direktifi 93/42/EEC, EK I, Bölüm 13.6h'ye uygun olarak, cihaz üreticisi tek kullanımlık cihazın yeniden kullanımına ilişkin riskler hakkında bilgi vermelidir. Bu nedenle aşağıdaki ifadeye yer verilmiştir:

İmplantede On-X prostetik kalp kapağı sadece tek kullanım için tasarlanmıştır. Cihazı yeniden kullanmayın. Yeniden kullanım, Kısım 5'te listelenen risklerin yanı sıra, cihaz hasarı, cihaz biyoyoumluluğunun riske girmesi ve cihaz kontaminasyonu dahil olmak üzere yönetsel komplikasyonlara neden olabilir. Yeniden kullanım enfeksiyon, ciddi yaralanma veya hastanın ölümüyle sonuçlanabilir.

6. TEDAVİNİN ÖZELLEŞTİRİLMESİ

Antikoagülasyon – Uygun antikoagülan ya da antikoagülan/ antiplatelet tedavisi uygulanmalıdır. Antikoagülan ya da antikoagülan/antiplatelet dozajının seçimi, hastanın özel ihtiyaçları ve klinik durumuna bağlıdır.

Aortik kapak pozisyonunda On-X kapağa sahip hastalar, kapak değişim cerrahisinden sonraki ilk 3 ay boyunca Uluslararası Normalleştirme Oranı'nın (INR) 2,0 - 3,0 değerleri arasında bulundurulmasını ve ardından INR'in 1,5 - 2,0 düzeyine indirilmesini sağlamak üzere uzun süreli warfarin antikoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır. Mitral kapak konumunda ya da çoklu kapak konumlarında On-X kapağı bulunan hastalar, kapak değişiminden sonra sürekli olarak 2,5 - 3,5 INR'de tutulmalıdır. Ayrıca herhangi bir kapak konumunda On-X kapak bulunan hastalar için aspirin kullanımına karşı herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece günlük 75 ile 100 mg arasında aspirin dozu ilavesi de önerilmektedir.

Çalışmalar, INR'in stabil kontrolünün daha iyi klinik sonuçlar verdiğini ve hastaların düzenli olarak izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Stabil INR kontrolünün sağlanması için evde izleme yapılması önerilir.

6.1 Özel Hasta Popülasyonu

Aşağıdaki bazı popülasyonlarda incelenmediğinden, On-X Prostetik Kalp Kapağının güvenilirliği ve etkinliği bu popülasyonlarda belirlenmemiştir:

- hamile hastalar;
- emziren anneler;
- kronik endokardit hastaları;
- pulmoner ya da triküspit değişimine ihtiyacı olan hastalar.

7. HASTA DANIŞMANLIĞI

- Dental işlemler ya da diğer olası bakteremik işlemlerden geçen, prostetik kapak taşıyan tüm hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.
- Antikoagülasyon ya da antikoagülan/antiplatelet tedavisine ihtiyaç duyan hastalar.
- Hastalardan kapak ile birlikte verilen Hasta Kimlik kartını doldurmaları ve daima yanlarında taşımaları istenmelidir.

8. TEMİN EDİLME ŞEKLİ

8.1 Mevcut Modeller ve Boyutlar

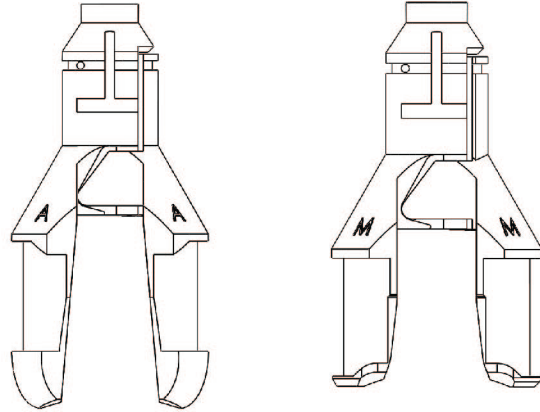
On-X Prostetik Kalp Kapağı'nın 3 aortik ve 2 mitral dikiş halkası konfigürasyonu bulunmaktadır. Tüm aortik konfigürasyonlar 19, 21, 23, 25 ve 27/29 mm'lik ebatlardadır. Standart mitral dikiş halkası 23, 25, 27/29 ve 31/33 mm ebatlarındayken, Mitral Conform-X dikiş halkası sadece 25/33 ebatlarında mevcuttur.

19 mm ile 25 mm arasındaki aortik kapaklar, intra supra-annüler dikiş halkası konumu için tasarlanırken, 27/29 mm'lik kapak boyutu intra-annüler dikiş halkası konumu için tasarlanmıştır. Tüm mitral kapak ebatları, supra-annüler dikiş halkası konumu için tasarlanmıştır.

Şekil 2: Aortik ve Mitral Kapak Tutucular

Uzatılmış Aortik Tutucu

Mitral Tutucu



On-X Prostetik Kalp Kapağı'nın mevcut tüm ebatları için boyut ve model özellikleri Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Kutu, kap etiketleri ve implant kayıt kartında bulunan SZ mm sembolü, milimetre cinsinden kapağın doku halkası çapını göstermektedir.

8.2 Ambalaj

On-X Prostetik Kalp Kapağı, steril olarak ve tutucuya monte edilmiş halde çift mühürlü plastik kapta temin edilir. Ambalaj içerisinde aşağıdakiler bulunmaktadır:

- Dış kutu
- Hasta kayıt kartı
- Plastik kapak kabı
- İmplant kayıt kartı
- Plastik kapak tutucu
- Kapak seri numarası etiketi
- Kullanım talimatları (kitapçık veya Web Sitesi Referans Kartı)

Tablo 1: On-X Kapak Spesifikasyonları (milimetre)

Model Göstergesi	Ebat/Tip	Doku Halkası (takma) Çapı (A)	Orifis İç Çapı (D)	Dikiş Halkası Dış Çapı (S)	Profil Yüksekliği (kapalı) (h)	Profil Yüksekliği (açık) (H)	Dahili Orifis Alanı (mm ²)
ONXAE-19*	19 Aortik	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	21 Aortik	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	23 Aortik	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	25 Aortik	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	27/29 Aortik	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	19 Aortik Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	21 Aortik Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	23 Aortik Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	25 Aortik Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	27/29 Aortik Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	19 Aortik Anatolik	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	21 Aortik Anatolik	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	23 Aortik Anatolik	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	25 Aortik Anatolik	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	27/29 Aortik Anatolik	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXM-23**	23 Mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
ONXM-25	25 Mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
ONXM-27/29	27/29 Mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXM-31/33	31/33 Mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

*Tüm pazarlarda mevcut değildir

**ABD'de mevcut değildir

Ölçülen boyutların konumu için Şekil 1'e bakın. Değerler, tolerans bandı içerisinde nominal olarak verilmiştir.

On-X Prostetik Kalp Kapağı implantasyon aletleri ayrı olarak, STERİL OLMAYAN durumda temin edildiğinden, kısım 8.5'te açıklandığı gibi kullanılmadan önce temizlenmeli ve sterilize edilmelidir.

8.3 Saklama

On-X Prostetik Kalp Kapağının sterilliğini kaybedeceği tarih dış ambalaj etiketinde belirtilmiştir. Uygun bir envanter denetimi sağlanarak, tercihen son kullanım tarihleri daha önce olan protezler implante edilir ve son kullanım tarihlerinin geçilmesi önlenir. Kapak, korunabilmesi için kullanılına kadar dış kutusunda saklanmalıdır. Saklama ortamı temiz, serin ve kuru olmalıdır.

8.4 Aksesuarlar

On-X Prostetik Kalp Kapağı, yalnızca On-XLTI On-X aletleri ile birlikte kullanılacak şekilde geliştirilmiştir. Ayrıca temin edilen aletler set halinde sunulmaktadır ve içerisinde ölçekler, çeviriciler, alet kolu ve bir yaprakçık probu bulunmaktadır. Aletler tekrar kullanılabilir.

DİKKAT: Ölçekler ve alet kollarının bükülebilir metalik kısımları bulunmaktadır. Bu metalik kısımların tekrar tekrar bükülmesi, yorgunluğa ve kırılmaya neden olabilir. Kullanım sırasında alet kırılmasını önlemek için sap, bükülmesinden önce ve sonra daima yüzey çatlakları açısından kontrol edilmelidir. Metal yorgunluğu yüzey çatlaklarının bulunması durumunda, ölçekler ve/veya alet kolu atılmalı ve değiştirilmelidir. Yedek parça siparişi vermek için On-XLTI Müşteri Hizmetleri ile irtibat kurun.

DİKKAT: Yaprakçık problemleri ve çeviriciler esneklik ancak kalıcı olarak deforme durumda eğilmeleri amaçlanmamıştır.

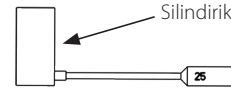
Ölçek

Ölçek, halkanın implant için hazırlanmasından sonra elde edilen doku halkasının çapını ölçmek için kullanılır. Ölçeğin her iki ucunda bükülebilir sap bulunmaktadır. Ölçekler, 19 mm ile 25 mm arasındaki kapaklar için silindirik ve 27/29 mm ve 31/33 mm ebadındaki kapaklar için koniktir (Şekil 3a ve 3b). Ölçek seçimine yardımcı olması için Tablo 2'ye bakın.

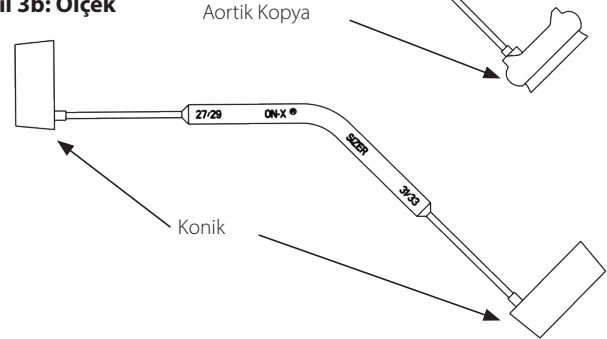
Modelleme Ölçekleri

Aortik modelleme ölçekleri, tüm aortik kapak boyutları için temin edilmektedir (Şekil 3a). Bunlar, On-X standart aortik kapak profilinin modelini çıkarmaktadır. Aortik kapağın, koroner arterler tıkanmadan takılmasını sağlamak üzere hem standart hem de Conform-X dikiş halkası konfigürasyonları için boyutlandırıldıktan sonra kullanılırlar. 19 ile 25 ebadındaki aortik modelleme ölçekleri şeklinin amacı supra-annüler konumlamanın kalıbını çıkarmaktır. 27 ile 29 ebadındaki aortik modelleme ölçeğinin amacı intra-annüler konumlamanın kalıbını çıkarmaktır.

Şekil 3a: Ölçek ve Modelleme Ölçeği



Şekil 3b: Ölçek



Tablo 2: Ölçek Seçimleri

Ebat	Kapak Türü	Ölçek Tercihi		Dikiş halkası konumu
		Ölçek Türü	Modelleme Ölçeği Kullanımı	
19	Aortik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
21	Aortik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
23	Aortik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
25	Aortik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
27/29	Aortik	Konik	EVET	Intra-annüler
19*	Aortik Conform-X	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
21*	Aortik Conform-X	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
23*	Aortik Conform-X	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
25*	Aortik Conform-X	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
27/29*	Aortik Conform-X	Konik	EVET	Intra-annüler
19*	Aortik Anatomik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
21*	Aortik Anatomik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
23*	Aortik Anatomik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
25*	Aortik Anatomik	Silindirik	EVET	İntrasupra-annüler
27/29*	Aortik Anatomik	Konik	EVET	Intra-annüler
23*	Mitral	Silindirik	HAYIR	Supra-annüler
25	Mitral	Silindirik	HAYIR	Supra-annüler
27/29	Mitral	Konik	HAYIR	Supra-annüler
31/33	Mitral	Konik	HAYIR	Supra-annüler
25/33	Mitral Conform-X	Silindirik ya da Konik	HAYIR	Supra-annüler

* Tüm pazarlarda mevcut değildir

Alet Kolu

Alet kolu (Şekil 4), cerrahi işlem sırasında kapağın ya da çeviricinin tutulmasına yardımcı olur. Alet kolu, bir kulp, bükülebilir gövde ve bir uçtan oluşmaktadır.

Çevirici

Kapak çevirici (Şekil 5), asıl yerinde bulunan bir kapağın yeniden yönlendirilmesinde kullanılmakta olup, yaprakçık hareketini doğrulamak için de kullanılabilir. Çevirici, merkezi olarak konumlandırılan yaprakçık probuna sahip plastik bir kafa ile buna tutturulmuş bir koldan meydana gelir.

Çevirici, alet kolu üzerinde takılı iken ya da takılı olmadan kullanılabilir. Çeviriciyi alet koluna tutturmak için, alet kolunun ucunu doğrudan çevirici kolunun ucunda bulunan yuvaya takın. Çevirici hafif bir takma kuvvetinin uygulanmasından sonra yerine oturur.

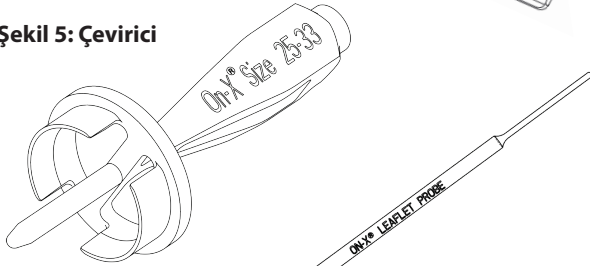
Yaprakçık Probu

Yaprakçık probu (Şekil 6), konik uçları bulunan esnek bir çubuktur. Yaprakçık probu, yaprakçıkların serbestçe açılıp, kapandığını doğrulamak üzere bunların yavaşça hareket ettirilmesinde kullanılabilir.



Şekil 4: Alet Kolu

Şekil 5: Çevirici



Şekil 6: Yaprakçık Probu

8.5 Aksesuar Temizliği ve Sterilizasyon

On-X Prostetik Kalp Kapağı implantasyon aletleri ayrı olarak STERİL OLMAYAN durumda temin edildiğinden, kullanılmadan önce temizlenmeli ve sterilize edilmelidir. Standart hastane cerrahi aletlerini temizleme prosedürleri kullanılmalıdır. Not: metalik aletler titanyumdan yapılmıştır. Plastik aletler polifenilsülfondan yapılmıştır. Bu aletlerde kullanılan malzeme, standart buhar ve flaş buhar sterilizasyonuna dayanabilmektedir.

UYARI: Bu aletler steril olarak temin EDİLMEZ. Her kullanım öncesinde gereken şekilde temizlenmeli ve sterilize edilmelidir.

UYARI: Aletleri, buhar dışında bir başka sterilizasyon yöntemi ile sterilize ETMEYİN. Bazı parçaların hasar görmesi, başka sterilizasyon yöntemlerinin kullanılmasından kaynaklanabilir.

UYARI: Temizlik öncesi ve sonrasında çevirici koldan çıkarılmalıdır. Çeviricinin, alet kolundan çıkarılması için takma kuvvetinden daha büyük bir kuvvet gerekir.

9. KULLANIM YÖNERGELERİ

UYARI: Aşağıdaki durumlarda On-X Prostetik Kalp Kapağını KULLANMAYIN:

- protez düşmüş, hasar görmüş ya da bir şekilde yanlış kullanılmışsa;
- son kullanım tarihi geçmişse;
- emniyet mührü kırılmışsa;
- seri numarası etiketi, kap etiketinde bulunan seri numarası ile eşleşmiyorsa.

9.1 Doktor Eğitimi

On-X Prostetik Kalp Kapağını implante etmek için özel eğitim gerekmemektedir. Bu protezi implante etme teknikleri, herhangi bir mekanik kalp kapağı protezi için kullanılan teknikler ile benzerdir.

9.2 Sterilizasyon ve Tekrar Sterilizasyon

On-X Prostetik Kalp Kapağı steril olarak temin edilir. Sterilliliğini kaybetme tarihinin geçmesi ya da dış kutusundan çıkarılmış olması, kapak kabının hasar görmüş veya sterilit korumasının kırılmış olması halinde kapağı kullanmayın. On-XLTI Müşteri Hizmetlerini arayarak, kapağın iade edilmesi ve bir yenisinin alınması işlemlerini yapın.

UYARI: Cerrahi işlem sırasında, kapağın kabından çıkarılması ancak kullanılmaması halinde, yeniden ambalajlanmamalı ya da tekrar sterilize edilmemelidir. Bu durumda, kapak On-XLTI'ya iade edilmelidir. Herhangi bir iade işleminden önce, bilgi almak için Müşteri Hizmetlerini arayın.

UYARI: On-X Prostetik Kalp Kapağını yeniden sterilize etmeyin.

9.3 Taşıma ve Hazırlık Talimatları

DİKKAT: Protezi yalnızca On-XLTI On-X Prostetik Kalp Kapağı Cihazları ile birlikte kullanın. Kapak ebadı seçiminde yalnızca On-XLTI On-X Prostetik Kalp Kapağı ölçekleri kullanılmalıdır; diğer ölçekler hatalı kapak seçimine neden olabilir.

DİKKAT: Kapağın karbon yüzeylerine, eldivenli parmaklarla ya da metalik veya aşındırıcı cihazlarla temastan kaçınınız çünkü bunlar kapak yüzeyinde çıplak gözle görülmeyen, kapakta hızlandırılmış yapısal işlev bozukluğuna, yaprakçık sızıntısına neden olabilen veya trombus oluşumunda kaynak görevi gören hasara neden olabilir.

DİKKAT: Kapak orifisi ya da yaprakçıklara aşırı güç uygulayarak proteze zarar vermektan kaçınınız.

Gezici Hemşire

1. Kutu üzerindeki son kullanım tarihini kontrol edin.

UYARI: Son kullanım tarihinin geçmiş olması durumunda, On-X Prostetik Kalp Kapağını KULLANMAYIN. Bir kapağın kullanılmaması, plastik kabının zarar görmemiş olması ve sterilliğini kaybetme tarihinin geçmiş olması durumunda, kapak On-XLTI'ya iade edilmelidir.

2. Kapak kabını ve paket içeriğini dış kutudan çıkarın. Hasar olup olmadığını görmek için kabı kontrol edin.

UYARI: Protez düşmüş, hasar görmüş ya da bir şekilde yanlış kullanılmışsa, On-X Prostetik Kalp Kapağını KULLANMAYIN. Herhangi bir hasar görülmesi halinde, başka bir kapak kullanın ve On-XLTI Müşteri Hizmetleri aracılığı ile iadesini gerçekleştirin.

3. İmplant kartını yasaların izin verdiği ölçüde doldurun ve mümkün olan en kısa sürede On-XLTI'ya gönderin. Bu, hastanın, kapakla ilgili gelecekteki uyarılar açısından önemli olabilecek izleme veritabanına girilmesini sağlar. Hasta kayıt kartını hastaya verin ya da bunu hasta kayıtlarına ekleyin.

4. Dış kabı açın

Çevrilerek açılan dış kapaklı ambalaj tasarımı: Kapağı duruncaya dek saat yönünün tersine çevirerek açın daha sonra kabın kapağını kaldırın (Şekil 7a).

Sıyrır çıkar Tyvek® kapak tasarımı: Kapağın sıyırma ucu köşesini tutun ve kabın merkezine doğru çekin (Şekil 8a). Kapak tamamen çıkıncaya kadar sıyırmaya devam edin.

5. Ameliyat hemşiresi, iç kabın tepesine tutturulmuş olan çekme tırnağını hafifçe kaldırarak steril iç kabı, dış kaptan çıkarabilir (Şekil 7b ya da Şekil 8b). Ardından iç kap, alet tepsisi üzerine yerleştirilir. Alternatif olarak, iç kap, dış kabın, steril alanın hemen üzerine hafifçe ters çevrilmesi (Şekil 7c veya Şekil 8c) ve iç kabın steril alanın dışına çıkmasına izin verilmesi ile steril alan üzerine yerleştirilebilir.

Ameliyat Hemşiresi/Cerrahı:

1. İç kabın emniyet mührünü kontrol edin.

UYARI: Emniyet mührü kırılmışsa, On-X Prostetik Kalp Kapağını KULLANMAYIN. Emniyet mührü kırılmışsa, başka bir kapak kullanın ve On-XLTI Müşteri Hizmetleri ile görüşerek iade işlemlerini düzenleyin.

2. Emniyet mühürlerini (Şekil 9) kırmak için kapağı hafifçe bükerek ve ardından kapağı kaidesinden kaldırarak, iç kabı açın.

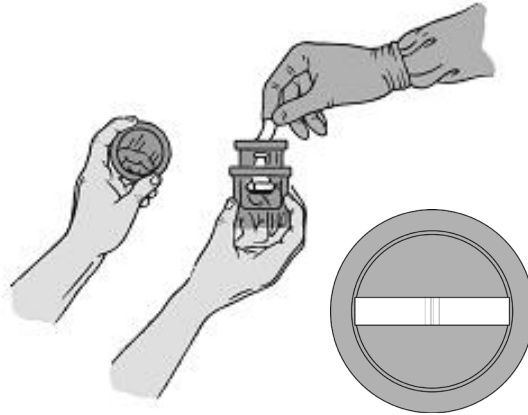
3. Alet kolunun ucunu, yerine tam olarak oturana dek kapak tutucu üzerinde bulunan yuvaya bastırın (Şekil 10). Kapağı, hafifçe kaptan dışarı kaldırın ve tutucu plakayı tutucudan dışarı kaydırın.

Çevrilip Açılan Kapak Tasarımı

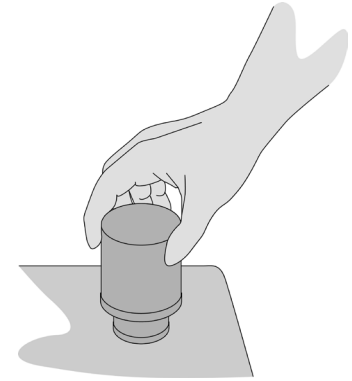
Şekil 7a. Bükülüp Çevrilip açılan dış kapak



Şekil 7b. Çekme tırnağından çıkarın...



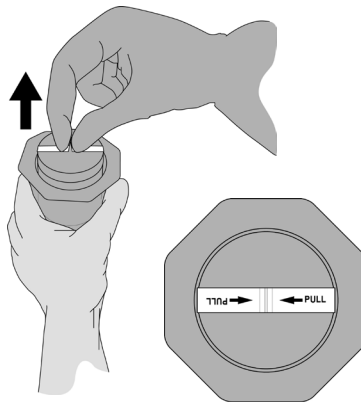
Şekil 7c. ...ya da steril alana ters çevirin

**Sıyrır çıkar Kapak Tasarımı**

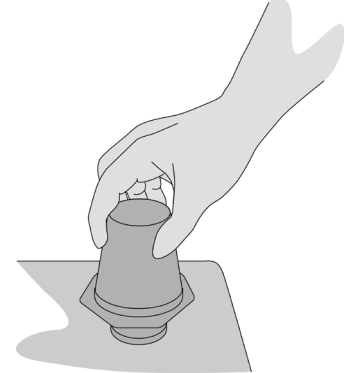
Şekil 8a. Sıyrır çıkar dış kapak



Şekil 8b. Çekme tırnağından çıkarın...



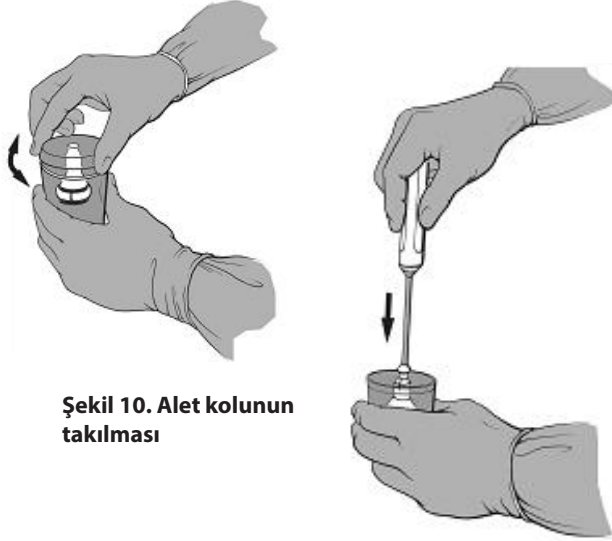
Şekil 8c. ...ya da steril alana ters çevirin



Dikiş halkasını, eldiven takmış olduğunuz elle hafif bir kavrama hareketi ile dikkatlice kavrayın ve alet kolunu herhangi bir yönde yavaşça çevirin. Kapak, dikiş halkası içerisinde rahatça dönebilmelidir. Oryantasyon işareti mil eksenine hizalandığında dönüş testi sonlandırın.

UYARI: Kapak kolayca çevrilmiyorsa, On-X Prostatik Kalp Kapağını KULLANMAYIN. Başka bir kapak kullanın ve On-XLTİ Müşteri Hizmetleri aracılığı ile iadesini gerçekleştirin.

Şekil 9. İç kabın açılması



Şekil 10. Alet kolunun takılması

4. Seri numarası etiketini, kap etiketinde bulunan seri numarası ile karşılaştırın.

UYARI: Seri numarası etiketi, kap etiketinde bulunan seri numarası ile eşleşmiyorsa, On-X Prostatik Kalp Kapağını KULLANMAYIN. Başka bir kapak kullanın ve On-XLTİ Müşteri Hizmetleri aracılığı ile iadesini gerçekleştirin.

5. Seri numarası etiketini, bunu kapak üzerinde tutan dikiş keserek çıkartın. İstenirse, etiket çıkartıldıktan hemen sonra standart kültür teknikleri ile sterilliliğin kontrol edilmesinde kullanılabilir.
6. Kapak artık implantasyon için hazırdır. Implantasyon sırasında konumlandırmayı kolaylaştırmak için, alet kolu gövdesi, kol ve gövdenin uçlarının kavranması ve ardından eğilmesi ile bükülebilir. Kapağı kavramaktan kaçının.

UYARI: Alet kolunun bükülmesinde dengeyi sağlamak için kapağı KULLANMAYIN. Bunun yapılması kapağa zarar verebilir ve mekanik arızaya neden olabilir.

9.4 Cihaz İmplantasyonu

UYARI: Tüm aksesuar aletleri, kullanılmadan önce alet talimatlarına uygun şekilde temizlenmeli ve sterilize edilmelidir.

Boyutlandırma

Halkaları boyutlandırırken yalnızca On-X Prostatik Kalp Kapağı ölçeklerini kullanın. Ölçeklerin, silindirik, konik ve aortik kopya modelleme uçları bulunmaktadır. Ölçek seçimini kolaylaştırmak için Tablo 2'ye bakın.

Silindirik ölçekler, 19 mm ile 25 mm arasındaki kapak ebatlarına karşılık gelmektedir. Konik ölçekler, 27/29 mm ve 31/33 mm kapak ebadına karşılık gelir. Bu tür ölçekler hem aortik hem de mitral kapaklar için kullanılabilir.

Doğru kapak boyutu, ölçeğin halka içerisine rahat ve sıkı olmayan şekilde oturması ile belirlenir. Rahat bir şekilde oturduğunda, karşılık gelen kapak ebadı, ölçeğin üzerindeki işaretler ile belirlenir. Rahat uyum, 25 ve 33 ebatlarında ya da bunlar arasında iken On-X Mitral On-X Conform-X Prostatik Kalp Kapakları kullanılabilir.

Aortik modelleme ölçekleri, tüm aortik kapak ebatları için temin edilmektedir. 19 mm ile 25 mm ebatlarındaki aortik kapaklar için, aortik modelleme ölçekleri, aortik kapağın halka içerisine uygun şekilde oturabileceğini ve koroner arterlerin tıkanmayacağını doğrulamada kullanılır. 19 mm ile 25 mm boyutundaki standart ve Conform-X ve Anatomik dikiş halkası konfigürasyonlarına sahip aortik kapaklar, ağızta karbon etek halka içinde ve dikiş halkası supra-annüler konumda olacak ve implanttaki halka içerisine oturacak şekilde tasarlanmıştır (Şekil 11).

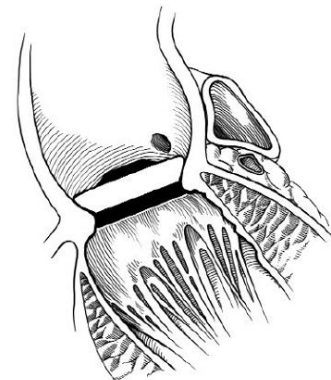
UYARI: Dikiş halkasını, 19 mm ile 25 mm ebatlarındaki aortik kapağı halka içerisine oturacak şekilde BOYUTLANDIRMAYIN.

27/29 mm ebatlarındaki standart, Conform-X ve Anatomik dikiş halkası konfigürasyonlarına sahip aortik kapaklar, intra-annüler konuma yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır ve bu yerleşimi taklit etmek üzere bir modelleme ölçeğine sahiptir.

On-X Mitral Conform-X Prostatik Kalp Kapağı dahil olmak üzere tüm mitral kapaklar supra-annüler konuma yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır (Şekil 12).

DİKKAT: Kapak ebadını olduğundan fazla ölçmekten kaçının, bu kapak işlevinin engellenmesine neden olabilir.

Şekil 11. Aortik modelleme ölçekleri aortik kapağı doğrular



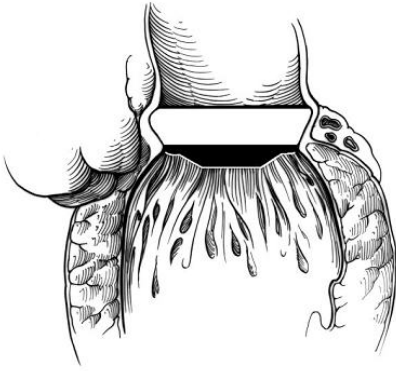
9.5 Sütür Teknikleri

Sütür teknikleri, implantı yapan cerrahın tercihlerine ve hastanın durumuna göre farklılık gösterir. Aortik kapak, doku halkası, açıklık eteğine yaslanacak şekilde tasarlanmıştır. Cerrahlar arasındaki genel görüş, bandajlı ya da bandajsız, ters dönmeyen kesintili matris sütür tekniğinin, kapak halkasının eteğin dış yüzeyine uyum sağlaması için en uygunu olduğu yönündedir.

Mitral kapaklar genellikle bandajlı ya da bandajsız ters dönen matris sütür tekniği kullanılarak implante edilse de ters dönmeyen ve sürekli sütür teknikleri de başarıyla kullanılmıştır.

DİKKAT: Kapağı oturturken, sütür malzemesinin ya da anatomik yapıların yaprakçık hareketini engellemediğinden emin olun. Kapağın dönüş becerisi, yaprakçık hareketini engelleyebilecek anormal kalıntı patolojisinin önlenmesinde faydalı olabilir.

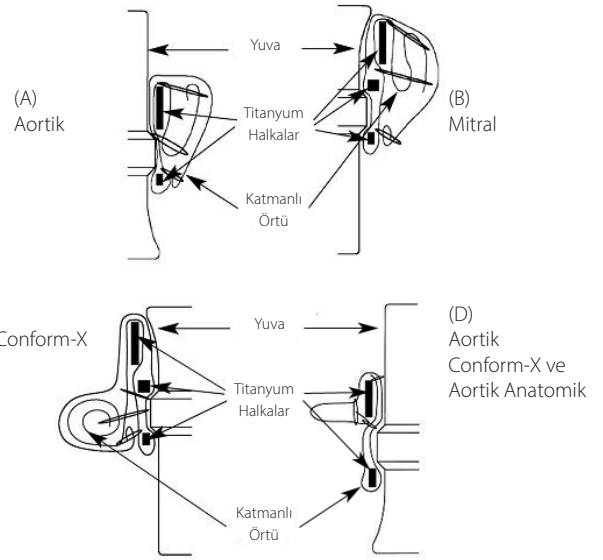
Şekil 12. Supra-annüler kapak konumlandırma



Sütürler, dikiş halkasının orta noktasından geçirilmelidir. Bu, dikiş halkasının esnek kalmasına ve halkaya uyum sağlamasına olanak tanır. Ayrıca sütür iğnesinin, dikiş halkası içerisinde kalan titanyum halkalarına temas etmesini engeller (Şekil 13). Dikiş halkası üzerindeki oryantasyon işaretleri, sütür yerleşimine yardımcı olmak için kullanılabilir.

DİKKAT: Anatomik dikiş halkası için, üç kapağın komisurları üzerindeki sütürler, dikiş halkası üzerindeki oryantasyon işaretleri ile karşılıklı olmalıdır.

Şekil 13. Dikiş halkası kesitleri

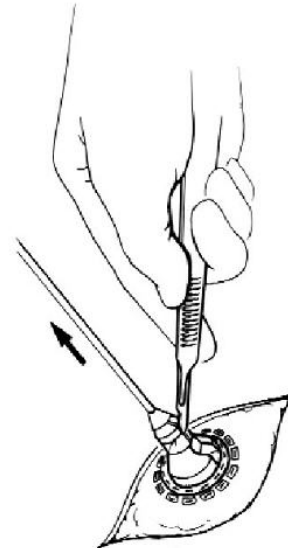


Bütün sütürler yerindeyken, kapak halka içine itilir ve sütürler sıkılaştırılır. Aortik kapaklar için, kapağı halka içinde sabitlemek üzere ilk 3 düğümün, birbirine eşit mesafede ve komisurların orta noktasında bağlanması önerilmektedir. Tutucu, kalan sütürün Şekil 14'de gösterildiği şekilde dikkatle kesilmesi ve ardından kapak tutucunun sapından tutularak kapaktan hafifçe kaldırılması ile kapaktan çıkarılır.

UYARI: Bir kez çıkarıldığında, kapak tutucuyu yeniden kapağa takmaya ÇALIŞMAYIN. Aortik ve mitral kapaklar, her kapak tipine özgü tek yönlü kapak tutucular kullanır. (Şekil 2.)

DİKKAT: Yaprakçık hareketini engelleme olasılığını önlemek için sütür bağları kısa kesilmelidir.

Şekil 14. Kapak tutucunun çıkarılması



9.6 Yaprakçık Hareketini Değerlendirme ve Kapak Dönüşü

Yaprakçık Hareketi Testi

Kapak yerleştirildiğinde, yaprakçıkların serbest hareketi test edilmelidir. Yaprakçık hareketini test etmek için, yaprakçıkların rahatça açılıp, kapandığını doğrulamak üzere yaprakçıkları hafifçe hareket ettirmek üzere çevirici probu ya da yaprakçık probunu kullanın.

UYARI: Yaprakçık hareket kabiliyetini yalnızca On-XLTİ On-X yaprakçık probu ya da çeviricinin ucunda bulunan yaprakçık probu ile test edin.

Rotasyon

Yaprakçıkların rahat hareket etmemesi durumunda, kapağı, yaprakçık engelini görmediği bir konuma gelene dek herhangi bir yönde hafifçe çevirin.

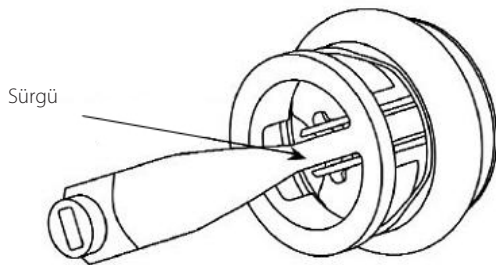
DİKKAT: Dönüşe karşı belirgin bir dirençle karşılaşılması durumunda kapağı döndürmeye çalışmayın. Kapağın doğal durumunda döndürülmesi için gereken tork, implantasyon öncesi dönüşün test edilmesi için gerekenle aynı olmalıdır. Çevirmek için fark edilir derecede daha büyük tork gerekmesi halinde, çevirmeyi bırakın. Çevrilmesi gerekiyor ancak çeviremiyorsa, kapağı çıkartın.

Çevirici, alet kolu üzerinde takılı iken ya da takılı olmadan kullanılabilir. Gerekliğinde, alet kolu ucunu, yerine tam olarak oturana dek, çeviricinin ucunda bulunan yuvaya sokarak, alet kolunu çeviriciye tutturun.

UYARI: Kapağı asıl yerinde çevirmek için yalnızca On-XLTİ On-X çeviriciyi kullanın. Yalnızca uygun ebattaki çeviriciyi kullanın. Yanlış ebatta çevirici kullanılması kapağa zarar verebilir.

Çevirici yaprakçık probu, yaprakçıklar ile kapağın yaprakçık mil eksenine hizalanmış olan sürgü arasında iken, kapak çeviricisini yerine kolayca oturana dek kapak çeviricisinin içerisine dikkatle yerleştirin (Şekil 15).

Şekil 15. Kapak çeviriciyi takın



DİKKAT: Çeviricinin takılması sırasında direnç hissedilmemelidir. Dirençle karşılaşılması halinde, çeviriciyi durdurun, çıkartın ve çeviriciyi tekrar takmadan önce yeniden hizalayın.

Çevrim sonrasında yaprakçık hareketini tekrar test edin. Serbest yaprakçık hareketi sağlanamıyorsa, kapağı çıkartın.

9.7 Kapak Oryantasyonu

Aortik:

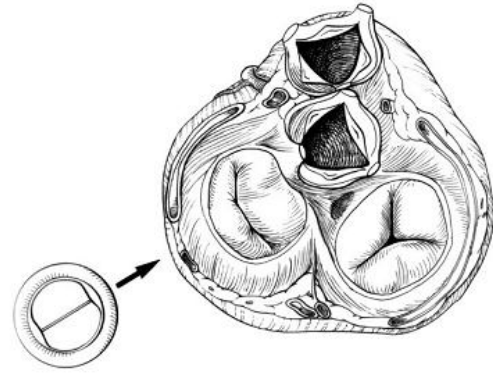
Klinik çalışmalar ışığında, Aortik On-X Prostetik Kalp Kapakları için standart ya da Conform-X veya Anatomik dikiş halkası konfigürasyonlarında tercih edilen bir oryantasyon bulunmamaktadır.

DİKKAT: Kapak implante edildiğinde, koroner ostiada muhtemel bir engel bulunmadığını görsel olarak kontrol edin.

Mitral:

Literatürde, mitral kapağın mil ekseninin anti-anatomik olarak yerleştirilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Bakınız Şekil 16.

Şekil 16. Anti-anatomik olarak konumlandırılan mitral kapağın mil eksenini



Mitral Standart ve Conform-X

10. AMELİYAT SONRASINA İLİŞKİN BİLGİLER

10.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) Uyumluluğu

*Not: Aşağıdaki MRG bulguları, tüm On-X Prostetik Kalp Kapağı boyutları ve dikiş manşeti yapılandırmaları için geçerlidir.

MR Koşullu: 

25-33* ebatlarındaki On-X Prostetik Kalp Kapağı, Mitral Conform-X Kalp Kapağı Protezinin, Uluslararası Amerikan Test ve Materyal Derneği (ASTM) Tahsis: F2503-08 içerisinde açıklanan terminoloji uyarınca MR koşullu olduğu belirtilmiştir. Manyetik Rezonans Ortamında Tıbbi Cihazlar ve Diğer Parçaların Güvenlik Açısından İşaretlenmesinde Standart Uygulamalar. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Klinik olmayan testler, 25-33 Ebadındaki On-X Mitral Conform-X Kalp Kapağı Protezinin, MR Koşullu olduğunu göstermiştir. Bu cihazı taşıyan bir hasta, aşağıdaki koşullarda yerleştirilmesinin hemen ardından güvenle taranabilir:

Statik Manyetik Alan:

- 3-Tesla ya da altındaki statik manyetik alan
- 720-Gauss/cm ya da altındaki maksimum uzamsal gradyan manyetik alan

MRI-İlişkili Isınma:

Klinik olmayan testlerde, 25-33 ebatlı On-X Prostetik Kalp Kapağı, Mitral Conform-X Kalp Kapağı Protezi, 3-Tesla (3-Tesla/128-MHz, Çıkış, HDx, Yazılım 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR sisteminde 15 dakikalık tarama (örn. her puls sekansında) esnasında aşağıda belirtilen ısı artışı üretmiştir:

En yüksek ısı değişikliği +1,6°C

Bu sebeple, 3-Tesla'da 25-33 ebatlı On-X Mitral Conform-X Kalp Kapağı Protezi için, bir alıcı/verici RF vücut bobini kullanan MR sisteminde, MRI-bağlantılı ısı deneylerinde rapor edilen tüm vücut ortalama SAR 2,9-W/kg (ör. tüm vücut ortalama değeri 2,7-W/kg ile bağlantılı kalorimetri) değeri, bu özel şartlar ile bağlantı olarak ortaya çıkan en büyük ısı miktarının +1,6°C'ye eşit veya ondan daha az olduğunu göstermektedir.

Artifakt Bilgisi:

İlgi alanı tam olarak aynı alanda ya da 25-33 ebatlı On-X Mitral Conform-X Kalp Kapağı Protezi konumuna yakın ise MR görüntü kalitesinde bozukluk olabilir. Bu nedenle, bu cihazın varlığını dengelemek üzere MR görüntüleme parametrelerinin iyileştirilmesi gerekebilir.

Puls Sekansı	Geçersiz Sinyal Boyutu (mm ²)	Düzlem Oryantasyonu
T1-SE	1.090	Paralel
T1-SE	686	Dik
GRE	1.478	Paralel
GRE	1.014	Dik

10.2 İade Ürünler

Herhangi bir ürünün iadesi için On-XLTI Müşteri Hizmetlerinin önceden onayı gereklidir. Kapak ya da iade onayı ile ilgili sorularınız için lütfen Müşteri Hizmetleri ile irtibat kurun.

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 Sayılı ABD Patentleri kapsamında lisanslıdır; Seri No. 09/010,449 onaylı; Seri No. 09/224,816 onaylı; ve diğer izin ve patentler inceleme sürecindedir.

11. HASTA BİLGİLERİ**11.1 Hasta Kaydı**

Her kapak ambalajında, bir Hasta Kayıt Kartı ve bir İmplant Kayıt Kartı bulunmaktadır. On-XLTI, İmplant Kayıt Kartının derhal doldurulmasını ve basılı kopyasının On-XLTI Müşteri Hizmetlerine gönderilmesini talep etmektedir. Birden fazla kalp implantında, her kapak için bir kart doldurun. On-XLTI, bu verileri bildirim amaçlı olarak ve hastanedeki envanter stokunun tamamlanmasına yardımcı olmak üzere kullanacaktır. Tüm hasta bilgileri kesinlikle gizli tutulacak olup, yasalarca izin verilmesi durumunda hasta tanımlayıcı bu bilgilerin açıklanması talepleri geri çevrilebilecektir.

11.2 Hasta Kayıt Kartı

Protezle birlikte bir Hasta Kayıt Kartı verilir. Hastalardan kartı doldurmaları ve daima yanlarında taşımaları istenir.

11.3 Hasta Bilgilendirme Kitapçığı

On-XLTI, doktorun, hastaneden taburcu olmasından önce hastaya verebileceği bir hasta bilgilendirme kitapçığı hazırlamıştır. Bu kitapçığın kopyalarını, talebiniz üzerine On-XLTI satış temsilcinizden temin edebilirsiniz.

12. GARANTİDEN FERAGAT BEYANNAMESİ

Daha önce açıklanmış olan ve herhangi bir kalp kapağı protezinin kullanımı sonucu meydana gelebilecek komplikasyonlar ve implantasyon öncesinde, implantasyon sırasında ve sonrasında meydana gelebilecek, daha önce belirtilmiş olan olası hasarlar nedeniyle, On-XLTI yalnızca ürünün On-XLTI'nın standart özelliklerine uygun olduğunu garanti etmektedir. Kullanılmakta olan ürünün işleyişi ile ilgili olarak On-XLTI tarafından bir başka garanti verilmemekte olup, On-XLTI bu ürünün kullanılmasının sonuçlarına ilişkin herhangi bir sorumluluk üstlenmez. Ürünün kullanımına ilişkin riskin tamamı alıcıya aittir. On-XLTI, ürünün satışa uygunluğu veya özel bir amaca uygunluğu dahil olmak üzere ürünle ilgili açık ya da zımni diğer tüm garantileri reddetmektedir. On-XLTI; ürünün kullanılmasına ilişkin, doğrudan, özel, dolaylı ya da kazara kayıp, hasar veya masraflardan sorumlu tutulmayacaktır. Hiç kimsenin bu koşulları değiştirme ya da ürünün kullanılması ile ilişkili herhangi bir ek sorumluluk ya da garanti ile ilgili olarak On-XLTI'yi bağlama yetkisi bulunmamaktadır.

EK A

FDA (ABD) tarafından gerekli görülen klinik bilgiler

1. ADVERS DURUMLAR

Avrupa'daki pazarlama öncesi çalışmada, 11 merkezde 184 hastaya toplam 184 aortik On-X Prostetik Kalp Kapağı implante edilmiştir. Ortalama takip, toplam 411,8 hasta-yaşında 2,2 yıldır (0 ile 4,0 yıl aralığında). 16 merkezde 229 hastaya mitral konumda 229 kapak implante edilmiştir. Ortalama mitral takip, toplam 417,9 hasta-yaşında 1,8 yıldır (0 ile 4,5 yıl aralığında).

Aortik hastalarda, çalışma sırasında toplam 7 ölüm vakası görülmüş olup, bunlardan 2 tanesi kapakla ilişkili olarak nitelendirilmiştir. Aortik kapakla ilişkili ölümlerin nedenleri erken tromboembolizm (1 hasta) ve açıklanamayan ani ölümdür (1 hasta). Mitral hastalarda, çalışma sırasında toplam 18 ölüm vakası görülmüş olup, bunlardan 3 tanesi kapakla ilişkili olarak nitelendirilmiştir. Mitral kapakla ilişkili ölümlerin nedenleri erken kontrol edilemeyen kanama (1 hasta) ve açıklanamayan ani ölümdür (2 hasta).

1.1 Gözlemlenen Advers Olaylar

Tablo 3 ve 4'te gösterildiği gibi klinik çalışmada advers olaylar bildirilmiştir

2. KLİNİK ÇALIŞMALAR

2.1 Pazarlama Öncesi Deneyler

On-X Prostetik Kalp Kapağı pazarlama öncesi klinik deneyleri, aortik ve mitral kapak değişiminde kapağın güvenilirliği ve etkililiğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Retrospektif kontrollerin kullanıldığı, uluslararası çok merkezli, prospektif, randomize olmayan çalışmaya, 1996 ile 2000 yılları arasında 11 merkezde izole aortik kalp kapağı değişimi yapılması gereken hastalar katılmıştır. Retrospektif kontrollerin kullanıldığı, uluslararası çok merkezli, prospektif, randomize olmayan çalışmaya, 1996 ile 2001 yılları arasında 16 merkezde izole mitral kalp kapağı değişimi yapılması gereken hastalar katılmıştır.

Aortik grupta yaşları 20 ile 80 arasında (ortalama yaş 60,2) değişen 184 hasta (121 erkek, 63 kadın) bulunuyordu. Kümülatif takip, ortalama 2,2 yıllık takiple (SD= 0,8 yıl, aralık = 0 ile 4,0 yıl) 411,8 hasta-yaşydı. Mitral gruba yaşları 21 ile 78 (ortalama 59,2 yıl) olan 229 hasta (86 erkek, 143 kadın) dahildir. Kümülatif takip, ortalama 1,8 yıllık takiple (SD= 1,3 yıl, aralık = 0 ile 4,5 yıl) 417,9 hasta-yaşydı. Tablo 5 ve 6, ameliyat öncesi ve ameliyat edilebilir hasta demografilerini göstermektedir. Çizelge 1, implante edilen hasta sayısına karşılık takip süresini göstermektedir. Tablo 7'de, implante edilen hasta sayısı ve hasta-yaşı sayısı dahil olmak üzere kapak boyutuna göre implant bilgileri gösterilmektedir.

Çalışmalarda tespit edilen güvenlik hedef noktası komplikasyonlardı; belli komplikasyonların bulunup, bulunmadığını doğrulamak için kan analizleri kullanılmıştır. Güvenlik sonuçları Tablo 3 ve 4'de verilmiştir. Etkililik hedef noktaları, New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflandırma sistemi ile ekokardiyografik değerlendirmelerdi. NYHA ve kan verileri,

ameliyat öncesinde, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasındaki 3 ile 6 ayda, birinci yılda ve bundan sonra yılda bir kez alınmıştır. Hemodinamik veriler, hastaneden çıkış gününde ve birinci yılda alınmıştır. Tablo 8 ve 9 bu etkililik sonuçlarını göstermektedir.

2.2 Pazarlama Sonrası Düşük Hedefli Antikoagülasyon Deneyi

Prospektif Randomize On-X Antikoagülasyon Klinik Deneyi (PROACT), On-X Prostetik Kalp Kapağı implante edilen hastalara, iki yapraklı mekanik kalp protezi buluna hastalar için Amerikan Kardiyoloji Derneği / Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) veya Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği (ACCP) kılavuzlarında önerilenden daha az agresif antikoagülan tedavisi uygulanmasının güvenli ve etkili olup olmayacağını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Kayıt ve analizi tamamlamak üzere kullanılan ilk grup, aortik kapak değişimi (AVR) gereken yüksek riskli hastalarda standart antikoagülan tedavisinin 1,5 ile 2,0 arasındaki uluslararası normalleştirme oran (INR) hedefiyle karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

PROACT çalışmasının yüksek risk taşıyan AVR kolu, AVR'nin sonuçlarının On-X kapakla karşılaştırıldığı prospektif, randomize, açık, kontrollü deneydi. Bu, Kuzey Amerika'da, 35 tanesi Birleşik Devletler ve 1 tanesi Kanada'da olmak üzere 36 merkezde gerçekleştirilen çok merkezli bir deneydi. Kapak trombozu ve tromboembolizm açısından yüksek risk taşıyan bu AVR grubunda toplam 425 hasta yer alıyordu. Kayıtlar Haziran 2006'da başlamış ve yüksek riskli AVR grubu için Ekim 2009'da sona ermiştir. Bu rapor için 1 Eylül 2014 tarihine kadar izleme verisi bulunmaktadır. Primer bitiş noktaları, kapak çalışmaları için Toraks Cerrahileri Derneği/Amerikan Toraks Cerrahi Derneğinin (STS/AATS) kılavuzlarında tanımlanmış olan kapak trombozu, tromboembolizm, kanama, yeniden ameliyat, eksplant, tüm nedenlere bağlı ve kapakla ilişkili mortaliteydi. 2 grup arasındaki eşdeğerlik, kapak trombozu, tromboembolizm ve kanama oranı bileşiminin ve %1,5 (mutlak) eşdeğerlik marjının kullanılması ile değerlendirilmiştir. Numune boyutu tahmini, eşdeğerlik hipotezini test etmek üzere 0,05 tip I hatalı 1-tarafli oran testi ve %80 kuvvet kullanılarak belirlenmiştir.

Hasta Dahil Etme Kriterleri

Hasta dahil etme kriterleri aşağıdaki gibiydi:

1. İzole AVR için klinik endikasyonu bulunan hastalar
2. Hastayı "yüksek riskli" gruba alan aşağıdaki durumların bulunduğu hastalar: kronik atriyal fibrilasyon, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu < %30, > 50 mm çapında büyüyen sol atriyum, sol atriyumda spontan ekokardiyografik kontrastlar, vasküler patolojik özellikler, nörolojik olaylar, hiperkoagulabilite (aşağıda tanımlanan), sol ya da sağ ventriküler anevrizma, aspirin ya da klopidogrele karşı platelet yanıtı olmaması ve östrojen tamamlayıcı tedavi gören kadınlar.
3. Koroner arter bypass grefti, mitral ya da triküspit kapak onarımı, artan aortik değişim ya da labirent işlemi dahil olmak üzere eşlik eden kalp cerrahisine izin verilmiştir

4. Yetişkin hastalar (en az 18 yaşında)

Hasta Hariç Tutma Kriterleri

Hasta hariç tutma kriterleri aşağıdaki gibiydi:

1. Sağ kapak değişimi
2. Çift (aortik ve mitral) kapak değişimi
3. İmplantasyon sırasında aktif endokarditi bulunan hastalar
4. Daha önceden doğrulanmış ya da şüpheli tromboembolik olay ya da kayıttan önceki son yıl içerisinde meydana gelen ya da giderilmiş damar tıkanıklığı
5. Acil durumda olan hastalar

AVR hastalarındaki hiperkoagulabilite, ameliyat öncesinde ya da warfarin tedavisinin başlamasından önce yapılan aşağıdaki kan testleri ile tanımlanmıştır: aktif C proteini direnci (faktör V Leiden mutasyonu), protrombin mutasyonu, antitrombin III aktivitesi, C proteini aktivitesi, S proteini aktivitesi, faktör VIII aktivitesi ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü. AVR hastalarında aspirin ya da klopidogrel karşı direnç, klinik laboratuvar test sonuçları üzerinden tanımlanmıştır: aspirin ve klopidogrel için P2Y12 inhibisyonu açısından idrarda 11-dehidro-tromboksan B2 (daha sonra kan tromboksan A2 olarak değiştirilmiştir).

Test ve Kontrol Gruplarında Randomizasyon

Hastaların tümü, ameliyat sonrası ilk 3 ay boyunca 2,0 ile 3,0 arasındaki hedef INR ile rutin warfarin artı günlük 81 mg aspirin almıştır. Ameliyattan sonraki 90. günde, çevrimiçi randomizasyon modülü üzerinden standart randomizasyon Mersenne Twister algoritması kullanılarak randomizasyon gerçekleştirilmiştir.

Test grubu: Ameliyat sonrası ilk 3 ay boyunca, 2,0 ile 3,0 hedef INR üzerinden warfarin ve günlük 81 mg aspirin kullanılmıştır. 3 ay sonra, warfarin dozu 1,5 ile 2,0 hedef INR'a indirilmiş, günlük 81 mg aspirin kullanılmıştır.

Kontrol grubu: Ameliyat sonrasında, çalışma dönemi boyunca 2,0 ile 3,0 hedef INR üzerinden warfarin ve günlük 81 mg aspirin kullanılmıştır.

Test grubundaki hastalardan hiçbirisinde standart antikoagülasyon tedavisinde (INR, 2,0 - 3,0 artı aspirin 81 mg/gün) tromboembolizm olayı meydana gelmemekle birlikte, hastalardan bazıları tedavi amacıyla test grubunda kalmıştır.

Primer hedef noktaları

Primer hedef noktaları arasında majör kanama olayları, minör kanama olayları, geçici iskemik atak (TIA), iskemik inme, periferik tromboembolizm, kapak trombozu, bu olayların bileşimi, yeniden ameliyat, eksplant ile tüm nedenlere bağlı ve kapakla ilişkili mortalite bulunuyordu.

Sekonder hedef noktaları

Sekonder hedef noktaları arasında endokardit, hemoliz, hemolitik anemi, paravalvüler sızıntı, yapısal ve yapısal olmayan bozukluk, ameliyat sonrası New York Kalp Derneği fonksiyonel

sınıfında ve ekokardiyografik hemodinamikler (pik gradyan, ortalama gradyan, etkili açıklık alanı ve valvüler regürjitasyon) bulunuyordu.

Takip Programı

Hastalar cerrahi işleminden 3 ay, 6 ay ve 1 yıl sonra ve ardından ameliyat sonrası yılda 1 kez olmak üzere 2 ila 5 yıl ve maksimum 8 yıla kadar çalışma merkezlerine şahsen ziyaretle takip edilecek, FDA'nın zorunlu kıldığı yıllık 800 hasta takibine ulaşılmıştır. Bu ziyaretler sırasında, protokolün gerektirdiği ve klinik olarak belirtildiği şekilde elektrokardiyografi ya da ekokardiyografi gerçekleştirilmiştir. Warfarin tedavisine devam eden hastaların tümü merkezi telefon ya da çevrimiçi veritabanı üzerinden evde yapılan haftalık INR testi kullanılarak takip edilmiştir. Takip dönemi 1 Eylül 2014'e kadar devam etmiş olup, hastaların %98'inde tamamlanmıştır.

INR Yönetimi

Hastaların tümüne randomize şekilde evde INR monitörü verilmiştir. INR kontrolü, INR değişkenliğini azaltmak ve INR hedef aralığındaki süreyi maksimuma çıkarmak üzere klinik merkezleri tarafından yapılan warfarin dozu ayarlamaları ile evde yapılan haftalık testlerle sağlanmıştır. Evde izlemeye uygunluk, aylık olarak gerçekleştirilen testlerin sıklığı ile belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sayısal ölçümler için ortalama ve standart sapma dahil olmak üzere tanımlayıcı istatistik rapor edilmiştir. Erken advers olaylar randomizasyon öncesinde meydana gelenler olup, yüzde değerler olarak hesaplanmıştır. Geç (randomizasyon sonrası) linearize advers olay oranları, %/hasta-yılı (hasta-yıl) olarak, çalışma ilacından en az 1 doz almış tüm hastalar dahil olmak üzere güvenilirlik popülasyonu esas alınarak hesaplanmıştır. Kaplan-Meier yaşam tablosu eğrileri, randomizasyon noktasından ilk olaya kadar geçen zamana ait veriler üzerinden hesaplanmıştır. Analizler, İstatistiksel Analiz Sistemleri istatistiksel yazılımı versiyon 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

SONUÇLAR

Haziran 2006 ve Ekim 2009 arasında 425 hasta PROACT deneyinin yüksek riskli AVR koluna dahil edilmişti. Bu 425 hastadan, 185 tanesi ameliyattan 3 ay sonra test grubuna randomize edilirken, 190 tanesi kontrol grubuna randomize edilmiştir. Takip dönemi 1 Eylül 2014 tarihine kadar geçen 3,82 yıldır (kontrol grubu için 878,6 hasta-yılı ve test grubu için 766,2 hasta-yılı). Kalan 50 hasta aşağıdaki nedenlerden ötürü randomizasyon öncesinde deneyden çıkarılmıştır: ölüm (n=8), protokole göre advers olay nedeniyle çıkarılma (n=10), gerçekleştirilen ya da gerçekleştirilmeyen farklı bir ameliyat (n=14), hasta ya da doktor tarafından geri çekilme (n=11), protokol kriterleri ile hariç tutulma (n=3), eksplantasyon (n=1) ve takip kaybı (n=3). Cerrahi anında ortalama yaş kontrol grubu için 55,8 ± 12,0 yaş (aralık, 22 - 85) ve test grubu için 54,1 ± 13,0 yaş (aralık 20 - 83) (p = .187). Kontrol ve test gruplarında, erkeklerin oranı sırasıyla %81 ve %80'di (p = .898).

Doğal kapak patolojik özellikleri, kapak lezyonu, ameliyat öncesi New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıflandırması, klinik risk faktörleri ve anormal laboratuvar test sonuçları açısından 2 grup arasındaki karşılaştırmalar Tablo 10'da verilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Hastalar, test edilme sıklıklarının, bir doktorun polikliniğindeki klasik INR izlemesinden yaklaşık iki kat daha sık olacak şekilde en az ayda iki kez olması durumunda kısmen uyumlu kabul edilmiştir. Hastalar, test edilme sıklıklarının ayda 2 - 3 kez olması durumunda tamamen uyumlu kabul edilmiştir. İdeal ev izlemesi, testler arasında ortalama 7 günlük aralıkla sonuçlanacaktır. Bu çalışmada, testler arasındaki ortalama aralık her iki grupta da 9 gündü. Hastaların %80'inden fazlası evde izleme prosedürleri ile kısmen uyumlu iken, >%20'si tamamen uyumluydu ve tüm hastaların %96'sı evde izlemeyi en azından bir kez denemişti. Sonuç olarak, hastaların %4'ü evde INR izlemeyi tümüyle reddetmiş ve doktorları tarafından klinik viziteleri sırasında izlenmişlerdir. Ortalama INR test hastaları için $1,89 \pm 0,49$ (medyan 1,80) (hedef 1,5 - 2,0) ve kontrol hastaları için $2,50 \pm 0,63$ 'tü (medyan 2,40) (hedef 2,0 - 3,0).

Şekil 17, gruba göre INR ölçümlerinin dağılımını göstermekte olup, test grubundaki INR düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Hedef aralıktaki INR ölçümlerinin yüzdesi test grubu için %64,1 ve kontrol grubu için %70,4'tü. Test grubu aralık içi yüzdesi, daha dar hedef aralığa rağmen kontrol grubununkine benzerdi. Ortalama ve medyan INR, her iki grup için hedef aralık içindeydi. Sırasıyla >3,0 ya da <1,5 olan okumaların yüzdesi kontrol grubu için %17,3 ve test grubu için %13,5'ti.

Primer hedef noktaların sonuçları Tablo 11'de verilmiştir. Linerize geç olay oranları, test grubunda karşılaşılan majör ve

minör kanamaların daha düşük olay oranlarına sahip olduğunu göstermiştir.

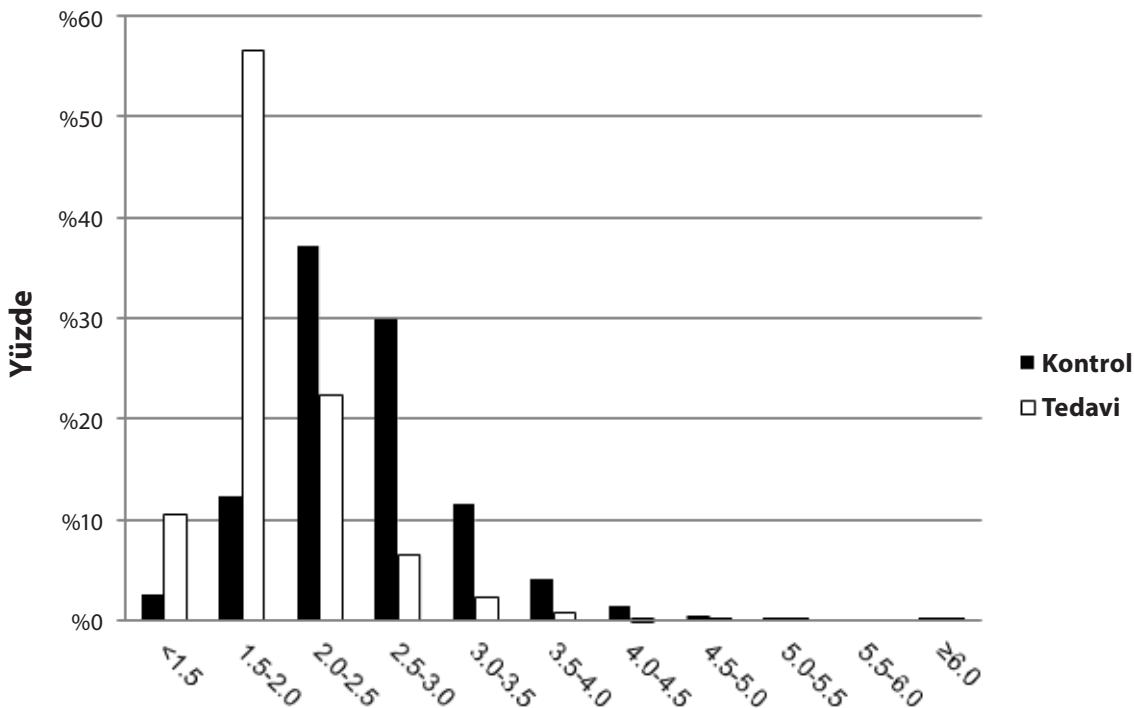
2 grup arasındaki trombotik olay oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Kanama olayları açısından 2 grup arasındaki fark test grubunun lehineydi. Aynı zamanda, 2 grup arasındaki mortalite oranları benzerdi; Tablo 11'de gösterilmeyen kapakla ilişkili sekonder olayların oranlarının tümü <%1 hasta-yılıydı ve 2 grup arasında benzerdi.

Randomizasyon öncesinde 4 hasta ilk 30 gün içerisinde ölmüş ve diğer 4'ü de 30 ile 90 gün içerisinde ölmüştür. Erken 4 ölüm kardiyojenik şok, çoklu organ yetmezliği, biventriküler yetmezlik ve böbrek yetmezliğine yol açan ateroembolik hastalığa bağlı olup, tümü de cerrahiden sonraki 2 gün içinde meydana gelmiştir. Cerrahi sonrası 30 ile 90 gün içerisinde meydana gelen 4 ölüm, bilinmeyen nedenden kaynaklanan, prostetik endokardit, serebral hemoraj ve artimi nedeniyle meydana gelen ani ölümlerdi.

Randomizasyon sonrasında ani ölüm insidansı her iki grupta da benzerdi (her grupta 3 tane). Kontrol grubunda 3 kardiyak ölüm varken test grubunda yoktu. Kapakla ilişkili ölümler arasında, kontrol grubundaki 2 serebral kanama ile 1 gastrointestinal kanama ve test grubundaki 1 iskemik inme ile 1 serebral kanama bulunuyordu. Kalan geç ölümler, kapakla ilişkili olmadığı yönündeki bağımsız kararlar belirlenmiş olup, her grupta 7 taneydi.

Yeniden ameliyat ve eksplantların kalitatif değerlendirmesi, yeniden ameliyat ve eksplant türleri ve nedenlerinin 2 grup arasında benzer olduğunu göstermiştir. Randomizasyon öncesinde, en yaygın cerrahi prosedür perioperatif kanamanın yeniden incelenmesi olup, 22 kez meydana gelmiştir (425 hastanın %5,2'si ya da tüm perioperatif kanama olaylarının

Şekil 17. INR Dağıtımları



yaklaşık yarısıdır). En yaygın ikinci prosedür 14 gün içerisinde yeni kalp pili takılması olup, 19 hastada meydana gelmiştir (425 hastanın %4,5'i). Diğer erken prosedürler, gastrointestinal kanama, prostetik endokardit, sternal yeniden sarımı ve gizli gebeliğe yönelik olup, her biri bir kez meydana gelmiştir. Randomizasyon sonrasında, kapakla ilişkili yeniden ameliyatlar, prostetik endokardit, paravalvüler sızıntı, tromboz, periferel tromboektomi, kanama ve kalp nakli ile ilişkilidir. Genel olarak, randomizasyon sonrası yeniden ameliyatların oranı kontrol grubu için %0,46/hasta-yıl ve test grubu için de %0,91/hasta-yıl olup, eksplantların oranı kontrol grubunda %0,34 ve test grubunda %0,91'dir. Yeniden ameliyat ve eksplantların türü ve sayısı gruplar arasında benzerlik gösteriyordu.

TIA, ≤ 3 gün süren nörolojik yetersizlik olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubunda ortalama 1,6 gün süreli yedi (7) TIA meydana gelirken, test grubunda ortalama 1 gün süren 11 vaka meydana gelmiştir. Bunların tümü kısa süreli körlük, uyuşmak, halsizlik ya da karıncalanma şeklinde olup, hastaların bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme taramalarında dolaşım anormalliği ya da yeni bir serebral enfarktüs görülmemiştir. Kontrol grubunda yedi (7) iskemik inme meydana gelirken, test grubunda 6 vaka meydana gelmiştir. Bunlar arasında, kontrol ve test gruplarındaki 3'er vaka 3 gün içerisinde düzeltilmişti ancak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçları pozitif. Dört (4) kontrol hastası ile 2 test hastasında kalıcı nörolojik yetmezlik meydana gelmiş ve 1 test hastası ameliyattan sonraki ikinci günde felç nedeniyle ölmüştür. Nörolojik tromboembolizm olayların insidansı Tablo 11'de görüldüğü gibi her 2 grupta da benzerdi.

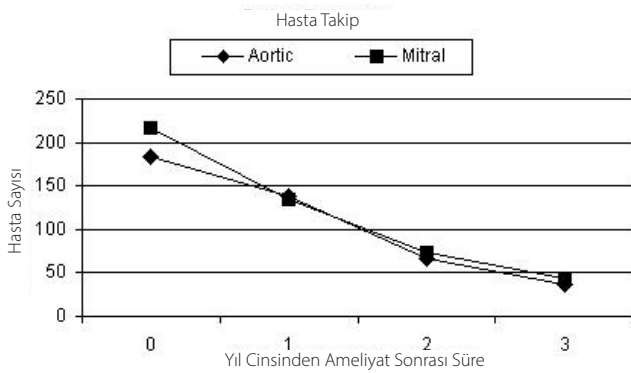
Kapak trombozu, tıbbi tavsiyenin aksine warfarin almayı bırakan hastalarda meydana gelen 4 kapak trombozu olaylarının tümündeki tromboembolizmden kalitatif olarak farklıydı. Bu vakalar kapak eksplantasyonu (1 kontrol ve 1 test), 1 tromboektomi ve yeniden warfarin uygulaması ile 1 spontan rezolüsyonla ele alınmıştır. 4 hastanın tümü iyileşmiştir.

Birleştirilen kontrol ve test gruplarındaki primer hedef nokta olaylarından 46 tanesi majör kanama olayları, 44 tanesi minör kanama olayları, 13 tanesi iskemik inme ve 18 tanesi de TIA idi. Majör kanama olayları daha sonra 5 serebral kanama olayı, 27 gastrointestinal kanama olayı, 3 hematoma, 2 burun kanaması ve 9 diğer kanama olayı olarak sınıflandırılmıştır. Serebral kanama olaylarından 3 tanesi ölümlü, 2 tanesi de kalıcı yetersizlikle sonuçlanmıştır. İskemik inmeler 1 ölüm ve 6 kalıcı yetersizlikle sonuçlanmış, 6 hasta < 3 gün içerisinde tamamen iyileşmiştir. Tablo 11'de, kontrol grubundaki ve test grubundaki kanama ve serebral olaylar sınıflandırılmıştır.

Çalışma hipotezini test etmek üzere eşdeğerlik analizleri gerçekleştirilmiş olup, Tablo 12'de gösterilmektedir. Bu analizler, uygulanan %1,5 değerindeki eşdeğerlik marjı ile test grubunun kontrol grubuna eşdeğer olduğunu belirlemiştir. Protokol gereği Objektif Performans Kriterlerinin (OPC) karşılaştırılması gerekmekte olup, Tablo 13'te gösterilmektedir. Tabloda görülebileceği gibi OPC olay oranlarının ilgili OPC'nin iki katından az olması durumunda çalışma başarılı kabul edilmiştir.

Çizelge 1: Zaman İçerisinde Hasta Takibi

İmplant edilen aortik hastalar N = 184,
Kümülatif hastalar = 411,8 hasta-yıl
İmplant edilen mitral hastalar N = 229,
Kümülatif hastalar = 417,9 hasta-yıl



İzlenen Hastalar, Nf	Taburcu	Ameliyat Sonrası 1 Yıl	Ameliyat Sonrası 2 Yıl	Ameliyat Sonrası 3 Yıl
	Aortik	184	138	66
Mitral	216	134	74	44

Tablo 3: Aortik Değişimi Gözlemlenen Advers Olay Oranları¹

İmplant edilen tüm hastalar, N = 184, Kümülatif takip = 411,8 hasta-yıl

Komplikasyon	Erken Olaylar		Geç Olaylar ²		Olay Serbestisi ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/has-ta-yıl	Ameliyat Sonrası 1 Yıl (n=138)	Ameliyat Sonrası 3 Yıl (n=37)
Mortalite (tümü)	4	%2,2	3	%0,7	%97,8 [1,1]	%96,0 [1,5]
Mortalite (kapakla ilişkili)	1	%0,5	1	%0,2	%99,4 [0,5]	%98,8 [0,9]
Endokardit	0	%0,0	2	%0,5	%99,4 [0,6]	%98,9 [0,8]
Eksplant	1	%0,5	2	%0,5	%98,4 [0,9]	%97,8 [1,1]
Hemoliz⁵	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]
Hemorajî (tümü)	1	%0,5	3	%0,7	%99,4 [0,5]	%97,3 [1,4]
Hemorajî (majör)	1	%0,5	1	%0,2	%100,0 [0]	%99,1 [0,9]
Perivalvüler Kaçak (tümü)	4	%2,2	3	%0,7	%96,7 [1,3]	%96,7 [1,3]
Perivalvüler Kaçak (majör)	1	%0,5	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]
Kapakta Yapısal Olmayan İşlev Bozukluğu	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]
Yeniden ameliyat (kapakla ilişkili)	2	%1,1	3	%0,7	%97,8 [1,1]	%97,2 [1,2]
Kapakta Yapısal İşlev Bozukluğu	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]
Tromboembolizm	1	%0,5	7	%1,7	%97,8 [1,1]	%93,9 [2,5]
Tromboz	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]

Notlar:

- Veriler, ikili kapak değişiminden elde edilen sonuçları içermemektedir.
- Toplam hasta yaşına dayalı linearize oranlar olarak hesaplanan geç olaylar.
- Olay serbestisi, Kaplan-Meier yöntemine dayalı olarak hesaplanmıştır. SE = Standart Hata.
- n = her kategorideki hasta sayısı; N = çalışma hastalarının toplam sayısı.
- Bir merkez laboratuvarında gerçekleştirilen kan çalışmaları, Aortik Kalp Kapağı Değişim (AVR) hastalarının %69'unda ve Mitral Kalp Kapağı Değişimi (MVR) hastalarının %65'inde, kapağın 1. yılında, normal aralık içerisindeki SLDH ortalamasında bir artış ve haptoglobinde normalin altında bir düşüşle karakterize edilen düşük seviyede tam dengeli hemoliz oluşturduğunu ve diğer tüm analitlerin normal aralık içinde olduğunu göstermiştir.
- Kullanılan antikoagülan ajanlar bildirilmiştir. Hedef Uluslararası Normalleştirme Oran AVR'de 2,5 ile 3,5 ve MVR'de 3,0 ile 4,5'tir.

Tablo 4: Mitral Değişimi Gözlemlenen Advers Olay Oranları¹

İmplant edilen tüm hastalar, N = 229, Kümülatif takip = 417,9 hasta-yıl

Komplikasyon	Erken Olaylar		Geç Olaylar ²		Olay Serbestisi ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/has- ta-yıl	Ameliyat Sonrası 1 Yıl (n=134)	Ameliyat Sonrası 3 Yıl (n=44)
Mortalite (tümü)	9	%3,9	9	%2,2	%95,4 [1,4]	%89,2 [2,7]
Mortalite (kapakla ilişkili)	1	%0,4	2	%0,5	%99,5 [0,5]	%97,2 [1,7]
Endokardit	0	%0,0	3	%0,7	%99,0 [0,7]	%99,0 [0,7]
Eksplant	1	%0,4	3	%0,7	%98,0 [1,0]	%98,0 [1,0]
Hemoliz⁵	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]
Hemoraji ⁶ (tümü)	4	%1,8	6	%1,4	%96,4 [1,3]	%94,4 [2,0]
Hemoraji (majör)	4	%1,8	2	%0,5	%97,0 [1,2]	%97,0 [1,2]
Perivalvüler Kaçak (tümü)	2	%0,9	3	%0,7	%98,0 [1,0]	%97,1 [1,2]
Perivalvüler Kaçak (majör)	1	%0,4	1	%0,2	%99,4 [0,6]	%99,4 [0,6]
Kapakta Yapısal Olmayan İşlev Bozukluğu	0	%0,0	1	%0,2	%100,0 [0]	%99,1 [0,9]
Yeniden ameliyat (kapakla ilişkili)	3	%1,3	5	%1,2	%97,0 [1,2]	%97,0 [1,2]
Kapakta Yapısal İşlev Bozukluğu	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]
Tromboembolizm	2	%0,9	7	%1,7	%97,0 [1,2]	%96,3 [1,4]
Tromboz	0	%0,0	0	%0,0	%100,0 [0]	%100,0 [0]

Notlar:

- Veriler, ikili kapak değişiminden elde edilen sonuçları içermemektedir.
- Toplam hasta yaşına dayalı linearize oranlar olarak hesaplanan geç olaylar.
- Olay serbestisi, Kaplan-Meier yöntemine dayalı olarak hesaplanmıştır. SE = Standart Hata.
- n = her kategorideki hasta sayısı; N = çalışma hastalarının toplam sayısı.
- Bir merkez laboratuvarında gerçekleştirilen kan çalışmaları, Aortik Kalp Kapağı Değişim (AVR) hastalarının %69'unda ve Mitral Kalp Kapağı Değişim (MVR) hastalarının %65'inde, kapağın 1. yılında, normal aralık içerisindeki SLDH ortalamasında bir artış ve haptoglobinde normalin altında bir düşüşle karakterize edilen düşük seviyede tam dengeli hemoliz oluşturduğunu ve diğer tüm analizlerin normal aralık içinde olduğunu göstermiştir.
- Kullanılan antikoagülan ajanlar bildirilmiştir. Hedef Uluslararası Normalleştirme Oran AVR'de 2,5 ile 3,5 ve MVR'de 3,0 ile 4,5'tir.

Tablo 5: Ameliyat Öncesi Hasta Demografileri**Aortik Ameliyat Öncesi Hasta Demografileri**İmplant edilen tüm hastalar, N = 184,
Kümülatif hastalar = 411,8 hasta-yıl

Hasta Karakteristikleri	N	% (n/N) ¹
İmplant anındaki yaş	60,2 ± 8,4	
Cinsiyeti:		
• Erkek	121	%65,8
• Kadın	63	%34,2
NYHA Sınıflandırması:		
• I	9	%4,9
• II	91	%49,5
• III	79	%42,9
• IV	5	%2,7
• Bilinmiyor	0	%0,0
Kapak Lezyonu:		
• Stenoz	86	%46,7
• Yetmezlik	39	%21,2
• Karma	59	%32,1
• Diğer	0	%0

Notlar: 1. n = her kategorideki hasta sayısı; N = çalışma hastalarının toplam sayısı.

Mitral Ameliyat Öncesi Hasta Demografileriİmplant edilen tüm hastalar, N = 229,
Kümülatif hastalar = 417,9 hasta-yıl

Hasta Karakteristikleri	N	% (n/N) ¹
İmplant anındaki yaş	59,2 ± 10,6	
Cinsiyeti:		
• Erkek	86	%37,6
• Kadın	143	%62,4
NYHA Sınıflandırması:		
• I	5	%2,2
• II	68	%29,7
• III	134	%58,5
• IV	18	%7,9
• Bilinmiyor	4	%1,7
Kapak Lezyonu:		
• Stenoz	29	%12,7
• Yetmezlik	111	%48,5
• Karma	87	%38,0
• Diğer	2	%0,9

Notlar: 1. n = her kategorideki hasta sayısı; N = çalışma hastalarının toplam sayısı.

Tablo 6: Ameliyat Edilebilir Hasta Demografileri¹**Ameliyat Edilebilir Aortik Hasta Demografileri**

İmplant edilen tüm hastalar, N = 184,
Kümülatif hastalar = 411,8 hasta-yıl

Değişken	Kategori ¹	n	% (n/N) ²
Etiyoloji ³	Kalsifik	92	%50,0
	Dejeneratif	51	%27,7
	Romatizmal	24	%13,0
	Konjenital	18	%9,8
	Endokardit	8	%4,4
	Prostetik Kapak İşlev Bozukluğu	0	%0,0
	Diğer	6	%3,3
Eşlik Edilen İşlemler ³	Yok	141	%76,7
	Koroner Arter Baypas Greft	21	%11,4
	Miyotomi	10	%5,4
	Mitral Onarım	5	%2,7
	Aort Onarımı ya da Değişimi	4	%2,2
	Triküspit Onarımı	1	%0,5
	Kas Köprüsü	1	%0,5
	Triküspit Değişimi	0	%0,0
	Annüloplastik Halkası Eksplantı	0	%0,0
	Maze (labirent) İşlemi	0	%0,0
	Atriyal Apendaj Kapanışı	0	%0,0
	Ventriküler Anevrizma Onarımı	0	%0,0
	Diğer	0	%0,0
Önceden Mevcut Koşullar ³	Sistemik Hipertansiyon	90	%48,9
	Hiperlipidemi	83	%45,1
	Anjina	42	%22,8
	Koroner Arter Hastalık	42	%22,8
	Diyabet	33	%17,9
	Atriyal Aritmiler	25	%13,6
	Sol Ventrikül İşlev Bozukluğu	23	%12,5
	Konjestif Kalp Yetmezliği	22	%12,0
	Miyokard enfarktüsü	12	%6,5
	Serebrovasküler Olay	10	%5,4
	Karotis Arter Hastalığı	7	%3,8
	Endokardit	4	%2,2
	Kardiyomiopati	3	%1,6
	Kalp Pili İmplantı	2	%1,1
	Koroner Arter Baypas Greft	1	%0,5
	Önceki Aortik Kapak Değişimi	1	%0,5
	Önceki Mitral Kapak Değişimi	0	%0,0
	Diğer	27	%14,8
Kapak Boyutu	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

Notlar:

1. Kapak boyutu hariç, görülme sıklığına göre sıralanmıştır.
2. n = her kategorideki hasta sayısı; N = çalışma hastalarının toplam sayısı.
3. Her hasta için birden fazla olabilir.

Ameliyat Edilebilir Mitral Hasta Demografileri

İmplant edilen tüm hastalar, N = 229,
Kümülatif hastalar = 417,9 hasta-yıl

Değişken	Kategori ¹	N	% (n/N) ²
Etiyoloji ³	Romatizmal	86	%37,6
	Dejeneratif	62	%27,1
	Kalsifik	36	%15,7
	Endokardit	16	%7,0
	Prostetik Kapak İşlev Bozukluğu	6	%2,6
	Konjenital	4	%1,8
	Diğer	38	%16,6
Eşlik Edilen İşlemler ³	Yok	130	%56,8
	Koroner Arter Baypas Greft	44	%19,2
	Triküspit Onarımı	22	%9,6
	Atriyal Apendaj Kapanışı	12	%5,2
	Mitral Onarım	12	%5,2
	Maze (labirent) İşlemi	12	%5,2
	Septal Defekt Kapanması	8	%3,5
	Ventriküler Anevrizma Onarımı	3	%1,3
	Müsküler Gelişimi	2	%0,9
	Triküspit Değişimi	1	%0,4
Annüloplastik Halkası Eksplantı	1	%0,4	
Önceden Mevcut Koşullar ³	Atriyal Aritmiler	137	%59,3
	Pulmoner Hipertansiyon	108	%46,8
	Sistemik Hipertansiyon	88	%38,1
	Hiperlipidemi	88	%38,1
	Konjestif Kalp Yetmezliği	80	%34,6
	Diğer	77	%33,3
	Koroner Arter Hastalık	67	%29,0
	Sigara Tiryakisi	64	%27,7
	Sol Ventrikül İşlev Bozukluğu	47	%20,4
	Serebrovasküler Olay	43	%18,6
	Diyabet	40	%17,3
	Anjina	38	%16,4
	Miyokard enfarktüsü	30	%13,0
	Hipertiroidi	27	%11,7
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	25	%10,8
	Endokardit	18	%7,8
	Gastrointestinal Ülser	18	%7,8
	Kronik Böbrek Yetmezliği	13	%5,6
Karotis Arter Hastalığı	12	%5,2	
Koroner Arter Baypas Greft	10	%4,4	
Kanser	10	%4,4	
Önceki Mitral Kapak Değişimi	9	%3,9	
Kardiyomiopati	8	%3,5	
Kalp Pili İmplantı	6	%2,6	
Kapak Boyutu	25 mm	33	%14,4
	27/29 mm	131	%57,2
	31/33 mm	65	%28,4

Tablo 7: Kapak Büyüklüğüne Göre İmplant Edilen Sayı ve Yıl**Kapak Boyutuna Göre İmplant Edilen Aortik Hasta Sayısı ile Hasta Yaşı Sayısı**

İmplant edilen tüm hastalar, N = 184,
Kümülatif hastalar = 411,8 hasta-yıl

	Kapak Boyutuna Göre Sayılar					Toplam
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
İmplant Edilen Hasta Sayısı	17	35	70	38	24	184
Hasta yaşı sayısı	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Kapak Boyutuna Göre İmplant Edilen Mitral Hasta Sayısı ile Hasta Yaşı Sayısı

İmplant edilen tüm hastalar, N = 229,
Kümülatif hastalar = 417,9 hasta-yıl

	Kapak Boyutuna Göre Sayılar				Toplam
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
İmplant Edilen Hasta Sayısı	33	131	65		229
Hasta yaşı sayısı	60,2	239,1	118,6		417,9

Tablo 8: Kapak Etkinliği Sonuçları**Aortik Etkinlik Sonuçları, New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi¹**

İmplant edilen tüm hastalar, N = 184,
Kümülatif hastalar = 411,8 hasta-yıl

NYHA Sınıfı	Ameliyat Öncesi Değerlendirme (Nd = 184)		Ameliyat Sonrası Değerlendirmeler					
			1 Yıl (10-14 Ay) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 Yıl (22-26 Ay) (Nf = 66, Nd = 66)		3 Yıl (34-38 Ay) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Belirsiz⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Eksik⁵	0	-	9	-	0	-	1	-

Notlar:

1. Veriler, ikili kapak değişiminden elde edilen sonuçları içermemektedir.
2. Nf = izlenen hasta sayısı (Çizelge 1'den çıkarılmıştır); Nd = NYHA verilerinin alındığı hasta sayısı (eksikler dahil edilmemiştir).
3. n = her kategorideki hasta sayısı.
4. Belirsiz, verilerin toplanmış olduğu ancak muayene sırasında Sınıfının belirlenmediği anlamına gelir
5. Eksik, izlenen hasta sayısı olan Nf ile NYHA verilerinin toplandığı hasta sayısı olan Nd arasındaki farktır.

Mitral Etkinlik Sonuçları, Fonksiyonel New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıflandırma Sistemi¹

İmplant edilen tüm hastalar, N = 229,
Kümülatif hastalar = 417,9 hasta-yıl

NYHA Sınıfı	Ameliyat Öncesi Değerlendirme (Nd = 229)		Ameliyat Sonrası Değerlendirmeler					
			1 Yıl (10-14 Ay) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 Yıl (22-26 Ay) (Nf = 74, Nd = 69)		3 Yıl (34-38 Ay) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Belirsiz⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Eksik⁵	0	-	7	-	5	-	2	-

Notlar:

1. Veriler, ikili kapak değişiminden elde edilen sonuçları içermemektedir.
2. Nf = izlenen hasta sayısı (Çizelge 1'den çıkarılmıştır); Nd = NYHA verilerinin alındığı hasta sayısı (eksikler dahil edilmemiştir).
3. n = her kategorideki hasta sayısı.
4. Belirsiz, verilerin toplanmış olduğu ancak muayene sırasında Sınıfının belirlenmediği anlamına gelir
5. Eksik, izlenen hasta sayısı olan Nf ile NYHA verilerinin toplandığı hasta sayısı olan Nd arasındaki farktır.

Tablo 9: Etkinlik Sonuçları, Hemodinamik Sonuçlar**Etkinlik Sonuçları, Aortik Hemodinamik Sonuçlar¹**

İmplant edilen tüm hastalar, N = 184,
Kümülatif hastalar = 411,8 hasta-yıl

Hemodinamik Parametre	Kapak Boyutuna Göre Sonuçlar									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Erken Ameliyat Sonrası (< 30 gün), N_g² = 184										
Ortalama Gradyan³	N _g ⁴ = 20		N _g = 31		N _g = 58		N _g = 33		N _g = 20	
•Ortalama ± 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	
EOA⁵	N _g = 19		N _g = 31		N _g = 57		N _g = 33		N _g = 20	
•Ortalama ± 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	
Regürjitasyon⁶	N _g = 22		N _g = 40		N _g = 72		N _g = 38		N _g = 24	
	n ⁷	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	N	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)
•0	9	%40,9	14	%35,0	31	%43,1	19	%50,0	9	%37,5
•1-2+	12	%54,6	25	%62,5	37	%51,4	19	%50,0	13	%54,2
•3+	0	%10,0	0	%0,0	2	%2,8	0	%0,0	0	%0,0
•4+	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0
•Yok	1	%4,6	1	%2,5	2	%2,8	0	%0,0	2	%8,3
1 Yıl Ameliyat Sonrası, N_g = 138										
Ortalama Gradyan	N _g = 13		N _g = 22		N _g = 55		N _g = 24		N _g = 16	
•Ortalama ± 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 _g = 13		N _g = 22		N _g = 54		N _g = 25		N _g = 16	
•Ortalama ± 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	
Regürjitasyon	N _g = 16		N _g = 28		N _g = 60		N _g = 30		N _g = 21	
	n	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	N	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)
•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
•Yok	1	%6,2	1	%3,6	1	%1,7	0	%0,0	0	%0,0
> 1 Yıl Ameliyat Sonrası, N_g = 103 (toplam 2 yıl (66) ve 3 yıl (37) takip edilen)										
Ortalama Gradyan	N _g = 17		N _g = 29		N _g = 61		N _g = 30		N _g = 18	
•Ortalama ± 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 _g = 17		N _g = 29		N _g = 60		N _g = 31		N _g = 18	
•Ortalama ± 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	
Regürjitasyon	N _g = 20		N _g = 37		N _g = 68		N _g = 36		N _g = 25	
	n	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	N	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)
•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
•Yok	1	%5,0	3	%8,1	1	%1,5	0	%0,0	0	%0,0

Notlar:

- Hemodinamik değerlendirmeler, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile bazı durumlarda transözefajyal ekokardiyografi (TEE) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler, ikili kapak değişiminden elde edilen sonuçları içermektedir.
- N_g = takip edilen hasta sayısı (Çizelge 1'den çıkarılmıştır).
- Ortalama gradyan, kapak üzerinde ölçülen basınç düşüşünü mmHg biriminden göstermektedir.
- N_g = hemodinamik veri toplanan hasta sayısı.
- EOA = cm² olarak ölçülen etkili orifis alanı.
- Regürjitasyon, kanın, normal kaçak ya da perivalvüler kaçağa bağlı valvüler geri akışını gösterir; 0 = yok; 1+ = hafif, 2+ = orta, 3+ = orta/ciddi, 4+ = ciddi.
- n = her kategorideki hasta sayısı.

Etkinlik Sonuçları, Mitral Hemodinamik Sonuçlar¹

İmplant edilen tüm hastalar, N = 229,
Kümülatif hastalar = 417,9 hasta-yıl

Hemodinamik Parametre	Kapak Boyutuna Göre Sonuçlar					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Erken Ameliyat Sonrası (< 30 gün), N_g² = 216						
Ortalama Gradyan³	N _g = 31		N _g = 117		N _g = 59	
•Ortalama ± 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	
EOA⁵	N _g = 25		N _g = 97		N _g = 53	
•Ortalama ± 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	
Regürjitasyon⁶	N _g = 28		N _g = 104		N _g = 56	
	n	% (n/N _g)	N	% (n/N _g)	N	% (n/N _g)
•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
•Yok	4	%14,3	6	%5,8	0	%0,0
1 Yıl Ameliyat Sonrası, N_g = 134						
Ortalama Gradyan	N _g = 18		N _g = 79		N _g = 30	
•Ortalama ± 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 _g = 15		N _g = 70		N _g = 28	
•Ortalama ± 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	
Regürjitasyon	N _g = 15		N _g = 66		N _g = 29	
	n	% (n/N _g)	n	% (n/N _g)	N	% (n/N _g)
•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
•Yok	0	%0,0	1	%1,5	0	%0,0

Tablo 10: Yüksek riskli AVR grubu için test ve kontrol gruplarının ameliyat öncesi özellikleri

Sınıf/test	Test (n=185)	Kontrol (n=190)	P değeri
Kapak patolojik bulguları (etiyooloji)			
Romatizmal	3 (2)	3 (2)	.71
Kalsifik	121 (65)	130 (68)	.61
Konjenital	69 (37)	72 (38)	.93
Endokardit	8 (4)	5 (3)	.81
Dejeneratif/Miksomatöz	31 (17)	32 (17)	.89
Prostetik kapak işlev bozukluğu	8 (4)	9 (5)	.79
Kapak lezyonu			.24
Stenoz	95 (51)	97 (51)	
Regürjitasyon	46 (25)	34 (18)	
Karma	39 (21)	54 (28)	
NYHA sınıfı			.45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Bilinmiyor	16 (9)	14 (7)	
Klinik risk faktörleri			
Atriyal fibrilasyon	3 (2)	11 (6)	.06
Ejeksiyon fraksiyonu < %30	9 (5)	7 (4)	.75
Östrojen tedavisi	4 (2)	2 (1)	.66
Sol atriye çap > 50 mm	15 (8)	22 (12)	.34
Nörolojik olaylar	6 (3)	9 (5)	.63
Spontan ekokardiyografik kontrastlar	0(0)	2 (1)	.46
Ventriküler anevrizma	1 (0,5)	1 (0,5)	.46
Anormal laboratuvar testleri			
AT-III aktivitesi	28 (15)	24 (13)	.58
Faktör VIII aktivitesi	1 (0,5)	1 (0,5)	.46
Faktör V Leiden mutasyonu	5 (3)	3 (2)	.71
C Proteini aktivitesi	9 (5)	9 (5)	.88
Protrombin mutasyonu	4 (2)	3 (2)	.96
S Proteini aktivitesi	3 (2)	3 (2)	.68
P2Y12 inhibisyonu	42 (23)	52 (27)	.35
İdrarda tromboksan	84 (45)	69 (36)	.09

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Hastalık etiyojisine göre insidans oranları ile test ve kontrol gruplarının anlamlılık ki-kare testi kullanılan karşılaştırılması (küçük numune boyutları için devamlılık açısından Yates düzeltmesi dahil). AVR, Aortik kapak değişimi; NYHA, New York Kalp Derneği; AT-III, antitrombin III. Tüm p-değerleri, kapak lezyonu ve dağılımların ki-kare testleri olan NYHA sınıfı dağılımlar dışında oran testleridir.

Tablo 11: Yüksek Riskli AVR Grubu için Randomizasyon Sonrası Linearize Geç Advers Olay Oranları

Olay	Kontrol (hasta-yıl=878,6) (INR 2,0 - 3,0)		Test (hasta-yıl=766,2) (INR 1,5 - 2,0)	
	N	Oran (%/hasta-yıl)	N	Oran (%/hasta-yıl)
Majör Kanama	34	3,87	12	1,57
Serebral Kanama	4	0,46	1	0,13
Minör Kanama	35	3,98	9	1,17
Toplam Kanama	69	7,85	21	2,74
İskemik İnme	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Nörolojik Olay TE	14	1,59	17	2,22
Periferik TE	1	0,11	4	0,52
Toplam TE	15	1,70	21	2,74
Kapak Trombozu	2	0,23	2	0,26
Majör Kanama, TE ve Kapak Trombozu	51	5,80	35	4,57
Bileşik Primer Hedef Noktası	86	9,79	44	5,74
Ani Ölüm	3	0,34	3	0,39
Kapakla İlişkili Ölüm	3	0,34	2	0,26
Toplam Mortalite	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolizm; Bileşik Primer Hedef Noktası = Toplam Kanama Bileşimi, Nörolojik Olay TE, Periferik TE ve Kapak Trombozu

Tablo 12: Eşdeğerlik Analizleri

Kategorilerdeki Komplikasyonlar	Olay Sayım Kontrolü	Oran (%/hasta-yıl)	Olay Sayım Tedavisi	Oran (%/ hasta-yıl)	Fark (Tedavi-Kontrol)	%95 Fark CI değeri [1]	Eşdeğerlik Göstergesi (%1,5 MI) [2]
Toplam Hasta Yılı	878,6		766,2				
Bileşik Primer Hedef Noktası	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Eşdeğer
Majör Kanama, TE, Kapak Trombozu	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Eşdeğer

Bileşik Primer Hedef Noktası = Toplam Kanama Bileşimi, Nörolojik Olay TE, Periferik TE ve Kapak Trombozu; TE = Tromboembolizm; CI = Güven Aralığı; MI = Eşdeğerlik Marjı [1] CI değerleri Poisson dağılım testi kullanılarak hesaplanır. [2] Eşdeğerlik, Tedavi Oranının sıfır hipotezi altında hesaplanır - Kontrol \leq %1,5. Mart 2010 tarihli FDA Kılavuzuna uygun olarak, iki taraflı güven aralığının üst sınırının %1,5'ten az olması halinde eşdeğerlik sağlanır

Tablo 13: Tedavi Grubu için Objektif Performans Kriteri Analizleri














Kategorilerdeki Komplikasyonlar	Olay Sayısı	Oran (%/hasta-yıl)	Tek Taraflı %95 CI Üst Sınırı	FDA OPC Oranı (2* OPC Oranı)	P-Değeri [1]
Toplam Hasta Yılı	766,2				
Tromboembolizm	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Kapak Trombozu	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Majör ya da Minör Kanama	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Majör Kanama	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Güven Aralığı

[1] CI değerleri, ofset log toplam takip süresindeki Poisson gerilemesi olan Poisson dağılımı kullanılarak hesaplanır.

P-değerleri, 1993 değerinin kullanıldığı Tedavi Oranı \geq 2X FDA OPC oranının sıfır hipotezindeki testleri temsil eder.

Tablo 14: Tanımlar

	AVRUPA TOPLULUĞUNDAKİ YETKİLİ TEMSİLCİ		AMBALAJ ZARAR GÖRMÜŞSE KULLANMAYIN
	ÜRETİCİ		YENİDEN KULLANMAYIN
	KULLANIM TALİMATLARINA BAKIN		SON KULLANIM TARİHİ
 WWW.ONXLTİ.COM/İFU/HV	KULLANIM TALİMATLARINA BAKIN		SERİ NUMARASI
	KATALOG NUMARASI		ÜRETİM TARİHİ
	BUHARLA STERİLİZE EDİLMİŞTİR		YENİDEN STERİLİZE ETMEYİN
	MR KOŞULLU		



On-X Life Technologies, Inc.

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

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

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

EC	REP
----	-----

JOTEC GmbH, a fully owned subsidiary of CryoLife, Inc.

Lotzenäcker 23

72379 Hechingen

GERMANY

STERILE	A small icon of a vertical tube with a downward-pointing arrow, indicating a sterilization process.
----------------	---

Sterilized using steam