

1.0 Laitteen tunnistetiedot ja yleistiedot

i) Asiakirjan numero: MS-0102

ii) Laitteen kauppanimet: CardioCel Cardiovascular Patch ja VascuCel Vascular Patch.

iii) Valmistajan nimi ja osoite:

| | |
|-----------------------------|---|
| Laillisen valmistajan nimi: | LeMaitre Vascular, Inc. |
| Osoite: | 63 Second Avenue, Burlington, MA 01803, Yhdysvallat |

iv) SRN: US-MF-000016778

v) Yksilöllinen laitemallin tunniste (BUDI-DI): CardioCel 08406631 CardioCelUW;
VascuCel 08406631 VascuCelGM

vi) Laitteen tuotekoodit, kuvaukset ja BUDI

| Luettelonumero | Tuotteen nimi | Mitat |
|----------------|---|------------|
| EC0202 | Mukautettu CardioCel-kollageeniskaffoldi | 2 × 2 cm |
| EC0404 | Mukautettu CardioCel-kollageeniskaffoldi | 4 × 4 cm |
| EC0508 | Mukautettu CardioCel-kollageeniskaffoldi | 5 × 8 cm |
| EC0614 | Mukautettu CardioCel-kollageeniskaffoldi | 6 × 14 cm |
| EC0404N | Mukautettu CardioCel Neo -kollageeniskaffoldi | 4 × 4 cm |
| EC0508N | Mukautettu CardioCel Neo -kollageeniskaffoldi | 5 × 8 cm |
| EV0880 | Biologinen VascuCel-skaffoldipaikka | 0,8 × 8 cm |
| EV1014 | Biologinen VascuCel-skaffoldipaikka | 1 × 14 cm |
| EV2080 | Biologinen VascuCel-skaffoldipaikka | 2 × 8 cm |

vii) Lääkinnällisten laitteiden nimikkeistön GMDN-koodi/-kuvaus: 35273 CND-koodi/-kuvaus: P07020101 EMDN-koodi/-kuvaus: 57889

viii) Laiteluokka

| Valmistusnimi | MDR-luokitus | Sääntö |
|--------------------------------------|--------------------|---------|
| Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | III, implantoitava | 8 ja 18 |
| Vaskulaarinen VascuCel-paikka | III, implantoitava | 8 ja 18 |

ix) Ensimmäisen laitteen kattavan sertifi kaatin (CE) myöntäm isvuosi

| Laitteen nimi | Ensimmäisen CE-merkin päivämäärä | Viranomainen |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 13. elokuuta 2013 | MDD 93/42/EEC |
| Vaskulaarinen VascuCel-paikka | 7. maaliskuuta 2019 | |

x) Mahdollisen valtuutetun edustajan nimi ja SRN

| | |
|------------------------------|--|
| Valtuutettu edustaja EU:ssa: | LeMaitre Vascular GmbH Otto-Volger-Str. 5a/b, 65843 Sulzbach/Ts, Saksa |
| SRN: | DE-AR-000013539 |

xi) (SSCP:n validoivan) ilmoitetun laitoksen nimi ja yksittäinen tunnistenumero

BSI Group The Netherlands B.V. Tunnistenumero: 2797

Say Building, John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, Alankomaat

2.0 Laitteen käyttötarkoitus

- i) CardioCel-paikka on tarkoitettu käytettäväksi sydän- ja verisuonivikojen paikkana. Paikkamateriaali on pysyvä implantti, jota käytetään vaurioituneiden valtimoiden tai sydänkudoksen korjaamiseen. Vaskulaarinen VascuCel-paikka on tarkoitettu käytettäväksi paikkana ääreisverisuonten rekonstruktiossa ja ommellinjan tukemisessa.
- ii) Käyttöaiheet ja kohdepopulaatiot – käyttöaihe:
- Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka on tarkoitettu käytettäväksi sydän- ja verisuonivikojen – kuten sydämensisäisten vikojen, väliseinäaukkojen, läppien ja annuluksen – korjaukseen sekä suurten suonten rekonstruktioon.
 - Biologinen VascuCel-skaffoldipaikka on tarkoitettu käytettäväksi paikkamateriaalina kaulavaltimosairauden hoitoon kaulavaltimon endarterektomian aikana, aneurysmien hoitoon reisivaltimon korjauksen aikana, korjaukseen valtimo-laskimoyhteyden revisioissa ja ommellinjan tukemiseen.

Kohdepopulaatio:

Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka on suunniteltu sellaisille potilaille sukupuolesta, iästä ja etnisestä alkuperästä riippumatta, joille on suoritettava pysyvä implantointi synnynnäisten sydämen epämuodostumien tai muiden sydämen epämuodostumien tai vikojen korjaamiseksi, kun paikkamateriaalilla tehtävä korjaus on kliinisesti aiheellista. Tämän laitteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Vaskulaarinen VascuCel-paikka on tarkoitettu verisuonten korjausta tarvitseville potilaille sukupuolesta, iästä tai etnisestä alkuperästä riippumatta. Tämän laitteen käytöstä raskaana olevilla naisilla tai lapsilla ei ole tietoa. Kirurgi päättää, käytetäänkö sitä näihin väestöihin kuuluvilla potilailla.

- iii) Vasta-aiheet ja/tai rajoitukset
- Tuotetta ei ole tarkoitettu naudan kollageenille tai naudan perikardiumille yliherkille potilaille tai potilaille, joilla tällaista yliherkkyyttä epäillään.

3.0 Laitteen kuvaus

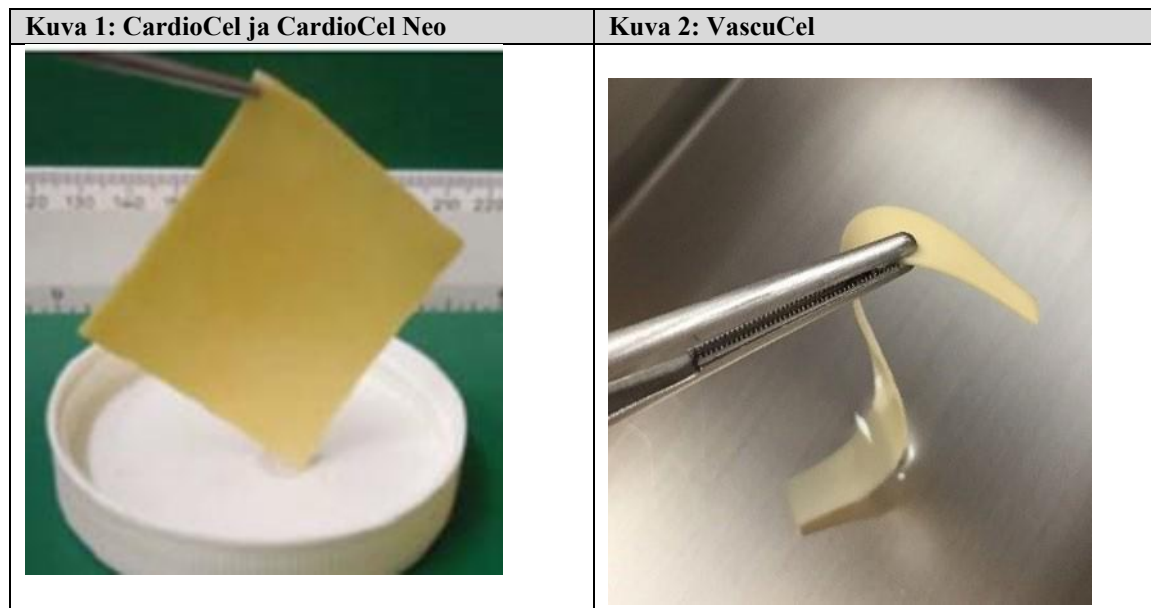
- i) Laitteen kuvaus

Biologinen CardioCel-skaffoldipaikka (kuva 1) ja biologinen VascuCel-skaffoldipaikka (kuva 2) ovat biologisia skaffoldeja, jotka on valmistettu naudan perikardiumista ADAPT®-kudoksenkäsittelytekniikalla. Laitteet ovat steriilejä, luonnonvalkoisia, kosteita, valmiiksi leikattuja, litteitä soluttoman kollageenin arkkeja, jotka toimitetaan steriilisti propyleeniglykoliliuoksessa ja suljetaan ilmaa ja kosteutta läpäisemättömään säiliöön. Biologisia CardioCel-skaffoldipaikkoja ja biologisia VascuCel-skaffoldipaikkoja toimitetaan eri kokoisina. CardioCel Neo -merkintä kiinnitetään tuotteisiin, joiden paksuus on 0,25–0,40 mm, ja sitä on saatavana kahta eri kokoa: 4 cm × 4 cm ja 5 cm × 8 cm (kaikki litteitä).

Biologinen CardioCel-skaffoldipaikka ja biologinen VascuCel-skaffoldipaikka valmistetaan naudan perikardiumista, joka on saatu ainoastaan Australiasta peräisin olevista Bos Taurus -rotujen karjasta, mukaan lukien Hereford, Poll Hereford, Angus, Murray Grey, Shorthorn, Charolais, Limousin ja

Simmental. Australiassa ei ole koskaan esiintynyt eläimiin tarttuvia spongiformisia enkefalopatioita (TSE), ja Maailman eläintautijärjestö (www.oie.int) katsoo naudan spongiformisen enkefalopatian (BSE) ja scrapien riskin olevan vähäinen. Biologinen CardioCel-skaffoldipaikka ja biologinen VascuCel-skaffoldipaikka koostuvat naudan perikardiumkudoksesta, joka on valmistettu, silloitettu laimennetussa glutaraldehydiliuoksessa (GA) ja käsitelty kalkkiutumista estävällä ADAPT-menetelmällä, jonka on osoitettu lieventävän kalkkiutumista sekä pien- että suureläinkokeissa. Biologiseen CardioCel-skaffoldipaikkaan ja biologiseen VascuCel-skaffoldipaikkaan ei ole lisätty lääkkeenkaltaisia aineita. Detoksifioitu ja inertti skaffoldi toimii uudistuvana alustana solujen korjaamiselle. Perikardiaalikudosta käsitellään standardin ISO 22442-2:2020: Medical devices utilising animal tissues and their derivatives – Part 2: Controls on sourcing, collection and handling mukaisesti.

Biologinen CardioCel-skaffoldipaikka on suunniteltu implantoitavaksi pysyvästi ihmisiin, ja se on käyttöaiheinen sydän- ja verisuonivikojen hoidossa, kuten sydämensisäisten vikojen, väliseinäaukkojen, läppien ja annuluksen korjauksessa, suurten suonten rekonstruktiossa ja ääreisverisuonten rekonstruktiossa. Biologinen VascuCel-skaffoldipaikka on suunniteltu implantoitavaksi pysyvästi ihmisiin, ja se on käyttöaiheinen paikkamateriaalina suurten suonten korjauksessa ja ääreisverisuonten rekonstruktiossa. Laitteen valinta riippuu leikkausalueen koosta ja sijainnista. Biologinen CardioCel-skaffoldipaikka ja biologinen VascuCel-skaffoldipaikka on suunniteltu leikattavaksi muotoonsa ja implantoitavaksi vapaalla ompelutekniikalla. Laitteet voidaan leikata tarkemmin haluttuun muotoon ja kokoon.



- ii) Viittaus edellisiin sukupolviin: Tuote on tällä hetkellä markkinoilla oleva valmis tuote, jonka käyttötarkoitus on vakiintunut.
- iii) Kohdelaitteeseen ei liity uusia muotoiluominaisuuksia, käyttöaiheita, väitteitä tai kohdepopulaatioita.
- iv) Niiden lisävarusteiden kuvaus, jotka on tarkoitettu käytettäväksi laitteen kanssa: tämän laitteen mukana ei toimiteta lisävarusteita.
- v) Muiden sellaisten laitteiden ja tuotteiden kuvaus, jotka on tarkoitettu käytettäväksi laitteen kanssa: muita laitteita tai tuotteita ei ole tarkoitettu käytettäväksi tämän laitteen kanssa.

4.0 Riskit ja varoitukset

- i) Jäännösriskit ja ei-toivottavat vaikutukset
- Jäännösriskien arviointi suoritetaan osana FMEA:ita ja riskienhallintamenettelyä. Olemme todenneet, että hyödyt ovat mahdollisia jäännösriskejä suurempia ja että riskejä on pienennetty niin paljon kuin mahdollista.
- ii) Mahdolliset komplikaatiot

| Käyttöohjeissa luetellut haittavaikutukset | Esiintyvyyssaste % | Lähde CER:stä |
|--|---|--|
| Verenvuoto | Ei | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Kalkkiutumisen | 0,44 0,09–0,35 0,14 | Ei-kliiniset tiedot Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Kuolema | 1,2 0,2 | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| implanttien heikentyminen | Ei | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Dilataatio | Ei | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Virtauksen tukkeutuminen | Ei | Viimeisin tekniikka |
| Kliinisesti merkittävän sidekudoksen muodostuminen | Ei | Ei-kliiniset tiedot Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Hemolyysi | Ei Ei | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Infektio | Alaikäiset Ei 0,4 0 Aikuiset Ei 0,21 3,3 | Alaikäiset Ei-kliiniset tiedot Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot Aikuiset Ei-kliiniset tiedot Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Infektiivinen endokardiitti | 6,6 | Laitteen tiedot |
| Tulehdus | Ei | Ei-kliiniset tiedot Viimeisin tekniikka |
| Sydäninfarkti | Ei 1,6 | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Paikan repeytyminen | Ei | Ei-kliiniset tiedot |
| Sydänpussikiinnikkeet | Ei | Viimeisin tekniikka |
| Pseudoaneurysman muodostuminen | Ei | Viimeisin tekniikka |
| Restenoosi | 3,1 | Laitteen tiedot |
| Stenoosi | 4,3 1,5 | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Aivohaveri | 2,4 1,6 | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |
| Tromboembolia | 0,88 | Laitteen tiedot |
| Tromboosi | 1,2 0 | Viimeisin tekniikka Laitteen tiedot |

Ei = ei esiintyvyyssastetta

iii) Varoitukset ja varotoimet

Varoitukset

1. Laitteen käyttö steriiliyden vaarantumisen jälkeen voi johtaa infektiin.

Varotoimet

1. Kemikaalien, jäätyksen, äärimmäisen kuumuuden tai käyttäjän suorittaman kemikaalisteriloinnin aiheuttamia laitevaurioita ei ole tutkittu. Siksi altistuksen jälkeisestä leikkauksen pitkän aikavälin lopputuloksesta ei ole tietoa.
2. Säilytä pakkausta oikein päin.
3. Purkin ulkopuoli ei ole steriili, eikä sitä saa viedä steriilille alueelle.
4. Laitetta ei saa käyttää, jos turvasinetti on rikki.
5. Laitetta ei saa käyttää, jos jäätymisindikaattori on lauennut.
6. Laitetta ei saa käyttää, jos siinä on merkkejä purkin vaurioitumisesta tai vuotamisesta tai jos liuos näyttää samealta, sillä tuotteen steriiliys on saattanut vaarantua.
7. Paikkaa ei saa altistaa liuksille, kemikaaleille, antibiooteille, antimykooteille tai muille lääkkeille paitsi säilytysliukselle tai steriilille fysiologiselle suolaliukselle, sillä seurauksena voi olla paikan pysyvä vaurio, jota ei voida havaita silmämääräisesti.
8. Potilasehdokkaille tai heidän edustajilleen on ennen leikkausta kerrottava mahdollisista komplikaatioista, joita tämän laitteen käyttöön voi liittyä.
9. Kuten kaikissa kirurgisissa toimenpiteissä, infektiin vaara on olemassa. Tarkkaile potilasta infektiin varalta ja ryhdy asianmukaisiin hoitotoimiin.

iv) Muut turvallisuuteen liittyvät olennaiset näkökohdat, mukaan lukien yhteenveto mahdollisista käyttöturvallisuutta korjaavista toimenpiteistä (FSCA, mukaan lukien FSN)

Myynti vuosittain ja alueittain:

| Valitukset alueittain/vuosittain | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Yhteensä |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| Kokonaismyynti | 1 743 | 7 569 | 11 246 | 7 360 | 8 525 | 36 443 |
| Valituksia yhteensä | 6 | 24 | 36 | 40 | 87 | 193 |
| Valitusten kokonaisuus | 0 | 0,317 % | 0,320 % | 0,543 % | 1,021 % | 0,530 % |
| EU | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Yhteensä |
| Valitukset | 0 | 3 | 13 | 3 | 4 | 23 |
| Myynti | 203 | 1 785 | 5 355 | 1 854 | 2 896 | 12 093 |
| Esiintyvyys (valitukset/myynti) | 0 | 0,168 % | 0,243 % | 0,162 % | 0,138 % | 0,190 % |
| Yhdysvallat | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Yhteensä |
| Valitukset | 5 | 21 | 15 | 24 | 28 | 93 |
| Myynti | 1 471 | 5 288 | 5 399 | 4 983 | 4 905 | 22 046 |
| Esiintyvyys (valitukset/myynti) | 0,340 % | 0,397 % | 0,278 % | 0,482 % | 0,571 % | 0,422 % |
| Aasian ja Tyynenmeren alue | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Yhteensä |
| Valitukset | 1 | 0 | 8 | 13 | 55 | 77 |
| Myynti | 69 | 496 | 492 | 523 | 724 | 2 304 |
| Esiintyvyys (valitukset/myynti) | 1,449 % | 0,000 % | 1,626 % | 2,486 % | 7,597 % | 3,342 % |

*Joulukuuhun mennessä

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto valituksista tyyppin/luokan mukaan:

| Valitusluokka | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Yhteensä | Valitusten esiintyvyyssaste |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|----------|-----------------------------|
| Altistuminen alhaiselle lämpötilalle | 0 | 1 | 2 | 14 | 51 | 68 | 0,187 % |
| Vaurioitunut purkki | 5 | 6 | 21 | 14 | 14 | 60 | 0,165 % |
| Paikan paksuus | 0 | 3 | 1 | 10 | 1 | 15 | 0,041 % |
| Stenoosi | 0 | 0 | 10 | 0 | 2 | 12 | 0,033 % |
| Altistuminen korkealle lämpötilalle | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0,027 % |
| Ulompi laatikko vaurioitunut | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 7 | 0,19 % |
| Pakkausongelma (sinetti irronnut) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0,014 % |
| Paikan kutistuminen | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0,011 % |
| Pakkausongelma (paikka kannessa) | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0,008 % |
| Märkä pakkaus | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0,005 % |
| Lääketieteelliset komplikaatiot | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0,005 % |
| Ei laitevikaa | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0,003 % |
| Pakkausongelma (puuttuva paikka) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,003 % |
| Merkintäongelma | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,003 % |
| Viallinen lämpötilan ilmaisin | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,003 % |
| Käyttäjän virhe | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,003 % |

Kohdelaitteiden tärkeimmät valitusluokat olivat altistuminen alhaiselle lämpötilalle (n = 68), vaurioitunut purkki (n = 60) ja paikan paksuus (n = 15). Valituksia oli yhteensä 54, kuten edellä olevassa taulukossa on esitetty.

Korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet:

Korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet käsitellään SOP14-001 CAPA:ssa määritellyllä tavalla. Kohdelaitteille avattiin 1. tammikuuta 2019 – 31. joulukuuta 2023 välisenä raportointijaksona (CER-tietojen perusteella) 1 CAPA. Tämä CAPA saatiin päätökseen ja suljettiin 29. syyskuuta 2023. Yhteenveto raportointiaikana avatusta CAPA:sta on alla olevassa taulukossa.

| CAPA-numero/käynnistetty | CAPA-yhteenveto | Tila |
|--------------------------|---|--------------------|
| 2022-030 / 7.10.2022 | Altistuminen matalalle lämpötilalle – jäätyminen ilmaisin altistui 0 °C:n tai sitä matalammalle lämpötilalle. SOP päivitettiin ja merkintä ”Älä jäädytä” lisättiin. | Suljettu 29.9.2023 |

Käyttöturvallisuutta koskevat toimenpiteet:

LeMaitre lähetti 0 kappaletta CardioCel- ja VascuCel-paikkojen tuoteperhettä koskevia käyttötoimenpideilmoituksia 1. tammikuuta 2018 ja 31. joulukuuta 2023 välisenä raportointiaikana (CER-tietojen perusteella).

5.0 Yhteenveto kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta (PMCF)

- i) **Yhteenveto mahdollisista vastaavaan laitteeseen liittyvistä kliinisistä tiedoista:** ei sovellettavissa
- ii) **Yhteenveto mahdollisista laitteelle ennen CE-merkintää tehdyistä tutkimuksista saaduista kliinisistä tiedoista**

CardioCelille tehtiin seuraavat kliiniset tutkimukset ennen kliinisen arviointiraportin valmistelua. Nämä kliiniset tutkimukset tunnistettiin joko kliinisten tutkimusten tietokannoista tehtyjen hakujen avulla tai valmistajan toimittamien tietojen perusteella. Tässä osiossa käsiteltävät kliiniset tutkimukset eivät välttämättä ole päällekkäisiä kirjallisuudesta löytyvien tutkimusten kanssa.

Jos kuitenkin havaitaan, että potilasryhmät ovat päällekkäisiä, tietojen kaksintamista pyritään välttämään. Tämän tietoaineiston merkityksellisyys arvioitiin MDCG 2020-6:n mukaisesti, ja jäljempänä esitetään yleiskatsaus sellaisista tiedoista, jotka katsotaan merkityksellisiksi tämän kliinisen arvioinnin kannalta.

1. Vaiheen II tutkimus CardioCelin turvallisuuden, tehon ja kliinisen suorituskyvyn osoittamiseksi lapsipotilailla, joilla on synnynnäisiä sydänanomalia (2013) Huomautus: Tässä Neethling W. et al. vuonna 2013 julkaisemassa tutkimuksessa on sama 30 potilaan alkuperäinen potilasryhmä kuin tutkimuksessa Neethling W. et al. 2020. Kummassakin tutkimuksessa raportoitiin saman CardioCel-hoitoa saaneen alkuperäisen potilasryhmän tulosten analyysit. Ensimmäisessä analyysissä raportoitiin välittömät ja lyhyen aikavälin tulokset (enintään 12 kuukauden seuranta), ja toisessa analyysissä raportoitiin keskipitkän ja pitkän aikavälin tulokset enintään 10 vuoden seurannassa.

Tavoitteet: CardioCelin turvallisuuden, tehon ja kliinisen suorituskyvyn arviointi korjattaessa lapsipotilaiden synnynnäisiä sydänanomalia. Tämän tutkimuksen perusteena oli arvioida CardioCelin kalkkiutumista estävää tehoa vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa.

Laitteen suorituskykyä arvioitiin dokumentoimalla:

- varhainen (< 30 päivää) sairastuvuus;
- laitteeseen liittyvien komplikaatioiden ajallinen esiintyvyys (esim. laitevika, tromboembolia, rakehteellinen vuoto, infektiot, laitteeseen liittyvät uusintaleikkaukset ja vaihdot)
- laitteen hemodynaaminen suorituskyky (kaikukardiografia). Toissijaisina tavoitteina oli arvioida suunnittelun ominaisuuksia, kuten:
 - käsittelyominaisuuksia
 - muoto- ja koko-ominaisuuksia
 - implantin komplikaatioita.

Menetelmät:

Kolmellekymmenelle lapsipotilaalle asennettiin yhdessä eteläafrikkalaisessa laitoksessa CardioCel synnynnäisten sydänvikojen korjaamiseksi. Tutkimukseen valittiin potilaita, joiden anatomia ja oireet olivat riittävät, jotta CardioCelin käyttö bioproteesin korvikkeena avosydänleikkauksen kirurgisissa korjaustoimenpiteissä olisi perusteltua. Tämä koski erityisesti eteisväliseinän aukkoa (ASD), kammioväliseinän aukkoa (VSD), eteiskammioväliseinän yhteistä aukkoa (AVSD), aortan tyven laajentumaa ja oikean kammion ulosvirtauskanavan (RVOT) rekonstruktioita. Leikkauksen aikaisten ja leikkauksen jälkeisten tietojen kerääminen kuului varhaisiin seurantatoimenpiteisiin. Leikkauksen jälkeinen arviointi tehtiin kaikukardiografialla 6 ja 12 kuukautta leikkauksen jälkeen sekä 10 satunnaisesti valitun potilaan magneettikuvauksella (MRI) 12 kuukauden kuluttua. Jatkotutkimuksessa saatiin 36 kuukauteen asti ulottuvia seurantatietoja diagnooseista, toiminnallisesta luokasta ja yksittäisistä toimenpiteistä.

Tulokset:

Ensimmäinen implantointi suoritettiin 29. huhtikuuta 2008 ja viimeinen 1. syyskuuta 2009. Kaiken kaikkiaan viisi (17 %) potilasta kuoli muihin kuin siirteeseen liittyviin tekijöihin, yksi (3,3 %) potilas jäi kokonaan pois seurannasta, ja yksi potilas ilmoittautui kuuden kuukauden tietojen keräämistä varten muttei ilmoittautunut 12 kuukauden kohdalla. Seurannasta pois jääneiden kahden (6,6 %) potilaan kohdalla muutto ja matkustusvaikeudet mainittiin syiksi seurannan puuttumiseen. Tarkemmat tiedot seurannasta esitetään taulukossa 9.

Kuolemantapauksia oli viisi. Kaksi potilasta kuoli ensimmäisten 30 leikkauksen jälkeisen päivän aikana (varhaiskuolleisuus). Heistä toinen potilas, jolla oli diagnosoitu hypoplastinen aortankaari, koarktaatio ja suurten valtimoiden transpositio, kuoli 3 päivää leikkauksen jälkeen akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään, joka johtui verensiirtoon liittyvästä keuhkovauriosta. Toinen potilas kuoli keuhkoverenpainekriisiin yhteisen valtimorungon korjaamisen jälkeen. Kolme potilasta kuoli 3 kuukautta leikkauksen jälkeen (myöhäiskuolleisuus). Heistä yksi potilas (3 kuukauden ikäinen) kuoli molemminpuoliseen kylothoraxiin ja verenmyrkytykseen. Toinen potilas (18 kuukauden

ikäinen) sairastui kotisyntyiseen keuhkokuumeeseen ja kuoli verenmyrkytykseen ja heikkoon keuhkoperfuusioon. Kolmas potilas (5-vuotias) kuoli 3 kuukautta leikkauksen jälkeen paikallisessa sairaalassa sydämen pysähtymiseen. Viidestä kuolemantapauksista yhdellä potilaalla todettiin kaikukardiografiassa jäännösvuoto 6 ja 12 kuukauden seurannassa.

Näiden tapahtumien ei katsottu liittyvän siirteeseen.

Kaikukardiografioiden tulokset osoittivat, että korjaukset olivat anatomisesti ehjiä ja hemodynaamisesti vakaita eikä paikassa ollut näkyvää kalkkiutumista. Arviointiin satunnaisesti valittujen 10 potilaan magneettikuvauksissa ei havaittu merkkejä kalkkiutumisesta. Laitteen kalkkiutumista, infektiota tai tromboembolisia tapahtumia ei todettu. Laitteen ominaisuudet, mukaan lukien käsittely, muoto, koko ja leikkauksenaikaiset komplikaatiot, arvioitiin useimmissa tapauksissa hyväksyttäväksi, vaikka ne mitattiin subjektiivisesti. Synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla potilailla, joita seurattiin 12 kuukauden ajan, CardioCel osoitti kestävästä tehoa ja suotuisia hemodynaamisia ominaisuuksia. Siirteeseen liittyvää sairastuvuutta tai kuolleisuutta ei havaittu. Yhdeksäntoista potilasta arviointiin 18 kuukauden, 12 potilasta 24 kuukauden ja kuusi potilasta 36 kuukauden seurannan jälkeen. Kenelläkään potilaalla ei ollut paikkaan liittyviä komplikaatioita tai haittavaikutuksia.

Kaikukardiografian tulokset osoittivat, että hemodynaamikka oli ehjä eikä CardioCel-paikan kalkkiutumista ollut havaittavissa 18, 24 ja 36 kuukauden arvioinnissa.

TAULUKKO 9. DIAGNOOSI, NYHA-LUOKITUS JA KIRURGISET TOIMENPITEET

| Diagnoosi | N (%) |
|---|--------------|
| Kammioväliseinän aukon korjaus (VSD) | 13 (43) |
| Eteiskammioväliseinän yhteinen aukko (AVSD) | 3 (10) |
| Eteisväliseinän aukko (ASD) | 1 (3) |
| Oikean kammion ulosvirtauskanava (RVOT) | 2 (7) |
| Muu | 2 (7) |
| ASD ja VSD | 1 (3) |
| VSD ja RVOT | 4 (13) |
| ASD, VSD ja RVOT | 1 (3) |
| VSD ja muu | 3 (10) |
| NYHA-luokitus | N (%) |
| Luokka I | 20 (67) |
| Luokka II | 7 (23) |
| Luokka III | 2 (7) |
| Luokka IV | 1 (3) |
| Ensisijainen kirurginen toimenpide | N (%) |
| Kammioväliseinän aukon korjaus (VSD) | 14 (47) |
| Eteiskammioväliseinän yhteinen aukko (AVSD) | 3 (10) |
| Eteisväliseinän aukko (ASD) | 1 (3) |
| ASD ja VSD | 2 (7) |

| | |
|---|------------|
| VSD ja RVOT | 6 (20) |
| VSD ja muu | 2 (7) |
| Vaskulaarinen paikka | 1 (3) |
| Muu | 1 (3) |
| Seuranta-aika | N (%) |
| Implanttien määrä yhteensä | 30 |
| Potilaiden menetys muun kuin siirteeseen liittyvän kuolleisuuden vuoksi | 5 |
| Seuranta 6 kuukauden kuluttua | 21/25 (84) |
| Seuranta 12 kuukauden kuluttua | 18/25 (72) |
| Seuranta > 12 kuukauden kuluttua | 14/25 (56) |

Johtopäätökset:

Synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla potilailla, joita seurattiin 12 kuukauden ajan, CardioCel osoitti olevansa turvallinen, kestävästi tehokas ja hemodynaamisilta ominaisuuksiltaan suotuisa. Tutkimuksen aikana tapahtui viisi kuolemantapausta, joista yksikään ei kuitenkaan liittynyt laitteeseen. Jatkotutkimuksessa ei havaittu siirteeseen liittyvää sairastuvuutta tai kuolleisuutta 84 kuukauteen asti, eikä siirteeseen liittyviä haittatapahtumia raportoitu.

Kaikilta potilailta saatiin vakaat hemodynaamiset tiedot 12 kuukauden seurantakaikukardiografiassa ja lisäksi 19 potilaalta 18–36 kuukauden seurannassa (76 % leikkauksesta selviytyneestä populaatiosta), eikä haittatapahtumia raportoitu, joten CardioCelin turvallisuustulokset olivat suotuisat.

Keskustelu:

Tämä tutkimus osoittaa, että CardioCelia voidaan käyttää paikkana lapsipotilaiden useiden erityyppisten synnynnäisten sydänanomalioiden korjaamiseksi, mukaan lukien eteisväliseinän aukko (ASD), kammioväliseinän aukko (VSD) ja eteiskammioväliseinän yhteinen aukko (ASVD), sekä oikean kammion ulosvirtauskanavan (RVOT) rekonstruktiossa, aortankaaren korjaamisessa, valtimorungon korjaamisessa ja aortan tyven laajentumassa. Tämän tutkimuksen asetteluun liittyy kuitenkin joitakin rajoituksia: se on satunnaistamaton yhden keskuksen tutkimus, potilasmäärä on pieni ja vertailuryhmää ei ole.

Laite osoitti kuitenkin koko tutkimuksen ajan toivottuja ominaisuuksia, kuten paksuutta, joustavuutta ja kimmoisuutta. Suorituskyky- ja turvallisuustulokset olivat parempia väliseinän vikojen korjauksissa verrattuna monimutkaisempiin käyttöaiheisiin. Kirurgisen korjauksen monimutkaisuus arvioitiin ns. Aristoteleen monimutkaisuuspisteytyksellä. Viiden kuolleen potilaan pistemäärä oli merkittävästi korkeampi kuin eloonjääneiden [keskiarvo = 12,40 (1,70) kuolleilla potilailla, 7,02 (2,41) eloonjääneillä potilailla; t-testin P-arvo < 0,0001]. Fisherin testi osoitti, että niillä, joiden kirurgiset korjaukset olivat erittäin monimutkaisia, oli huomattavasti alhaisempi eloonjäämisaste kuin niillä, joiden korjaukset olivat vain lievästi monimutkaisia (P-arvo = 0,0055; 58 %:n eloonjäämisaste erittäin monimutkaisten korjausten ryhmässä ja 100 %:n eloonjäämisaste lievästi monimutkaisten korjausten ryhmässä). Tutkimuksen jäljellä olevan seurannan aikana ei raportoitu muita kuolemantapauksia, kuten jäljempänä olevasta keskipitkän ja pitkän aikavälin seurantatutkimuksen yhteenvedosta käy ilmi.

Kliinisesti merkittävää kalkkiutumista ei havaittu, eikä siirteeseen liittyvää sairastuvuutta tai kuolleisuutta esiintynyt. Kaiken kaikkiaan tämä tutkimus osoitti lupaavia tuloksia väliseinän vikojen korjaamisesta CardioCelillä potilailla, joilla vaihtoehtoisia hoitovaihtoehtoja olisi ollut rajallisesti.

iii) Yhteenveto mahdollisista muista lähteistä saaduista kliinisistä tiedoista:

Kirjallisuushaut suoritettiin 17.1.2024 kirjallisuushakuprotokollassa kuvatun strategian mukaisesti, ja niillä pyrittiin tunnistamaan LeTEP-kudostuotteita koskevat julkaisut. Pätevät ammattilaiset suorittivat huolellisen seulonnan ja sen jälkeisen tietojen arvioinnin ja analysoinnin. Kirjallisuuskatsausprotokollassa esitettyjen hakurajoitusten ja -kriteerien perusteella tunnistettiin yhteensä 97 viitettä. Kun kaksoiskappaleet oli poistettu automaattisesti, tunnistettiin 33 viitettä lisäarviointia varten. Näistä 18 jätettiin pois. 12 johtui artikkelin tyyppistä. 3 oli yksittäistapausraportteja, kliinisiä tutkimuksia. 2 jätettiin pois, koska niissä ei raportoitu yhdistettyjä tietoja. 1 ei raportoinut laitteen turvallisuus- tai suorituskykytietoja. Kun yksi viite lisättiin manuaalisesti, yhteensä 16 viitettä arvioitiin merkityksellisiksi laitekirjallisuuden kannalta ja otettiin mukaan kliiniseen arviointiraporttiin.

Alla olevassa taulukossa on yksityiskohtainen katsaus LeTEP-kudostuotteista saatuun kliiniseen näyttöön.

| Viite (näyttö-taso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|---------------------|---|--|---|--|--|--|---|
| IV | 1 – Bell D. et al. 2019 [79] | VSD:n ja ASD:n sulkeminen: 183 paikkaa (36 %) AVSD:n korjaus: 38 paikkaa (7,6 %) Keuhkovaltimon rekonstruktio: 103 (20,5 %) RVOT:n rekonstruktio: 74 (14,8 %) Aorttäläppä/tyvi/kaari: (10,4 %) Lämpen korjaus (aortta-, hiippa-, kolmiliuska-): 30 (6 %) Eteisen sisäinen väliseinä (<i>baffle</i>): 18 (3,6 %). | 377 potilasta/501 CardioCel-paikkaa Vastasyntyneet: 62 (12,4 %) Imeväiset: 285 (> 1 vuotta: 154 (30,7 %)) | Paikan infektio: ei raportoitu (N/A) Paikan ruptuura: n = 1 Paikan kalkkiutuminen: n = 0 Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A) Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A) Tromboembolia: tromboosi n = 1 Amputaatio: ei raportoitu (N/A) | Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste: 14 implanttia (2,8 %) vaati 18 uusintatoimenpidettä (3,6 %) Kuolleisuus: 11 kuolemantapausta (2,9 %), joista yksi liittyi CardioCeliin | CardioCel on hyvin kestävä, kun sitä käytetään synnynnäisten sydänvikojen korjaamiseen. Se toimii verrattain hyvin isossa ja keuhkoverenkierrossa vastasyntyneillä, imeväisillä ja vanhemmilla lapsilla. Vastasyntyneiden, imeväisten ja vanhempien lasten välillä ei ollut merkittävää eroa uusintatoimenpiteiltä välttymisessä. CardioCelin suorituskyvyssä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa keuhkoverenkierrossa verrattuna isoon verenkiertoon. | Mediaani: 31 kk, vaihteluväli 1–60 kk. |
| IV | 2 – Bell D. et al. 2019 [80] | VSD: 69 paikkaa (35 %) Keuhkovaltimo: 34 paikkaa (17,43 %) ASD: 18 paikkaa (9,2 %) Transannulaariset paikat: 15 paikkaa (7,69 %) AVSD: 11 paikkaa (5,6 %) Aortankaari: | 135/195 CardioCel-paikkaa Vastasyntyneet: 19 (13,6 %) Lapset: 77 (55 %) > 1 vuotta: 44 (31,4 %) | Paikan infektio: n = 0 Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A) Paikan kalkkiutumisen: | Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste: Kahdeksan potilasta (n = 135, 5,9 %) tarvitsi 12 tapauksessa uuden toimenpiteen. Näistä | CardioCelin suorituskyky on 24 kuukauden seurannassa ja sen jälkeen edelleen hyväksyttävä ja sen hemodynaaminen suorituskyky on hyvä. | Seuranta oli 98,5-prosenttisesti täydellinen. Seurannasta jäi pois 3 potilasta (2 palasi Polynesian saarille ja 1 Afrikkaan). Kuolemantapauksia oli 6 |

| Viite (näyttötaso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskyvutulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|--------------------|---|--|--|---|---|---|---|
| | | <p>11 paikkaa (5,6 %) Kammionsisäiset väliseinät: 8 (4,1 %) Keuhkovaltimokanyyli: 6 (3,0 %) Keuhkoliuska: 6 (3,0 %): 5 (2,56 %) Keuhkovaltimon jakaminen: 4 (2,0 %) Systeemisten laskimoiden korjaus: 3 (1,53 %) Aorttopulmonaalisen ikkunan korjaus: 3 (1,53 %) Aorttaläpän ahtauman korjaaminen: 3 (1,53 %) Eteisen sisäinen väliseinä: 2 (1,0 %) Muut: 3 (1,53 %)</p> | | <p>nen: n = 0</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboembolia: tromboosi n = 1</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>potilaista 6:lla CardioCel-implantti oli toimenpiteen pääasiallinen käyttöaihe.</p> <p>Kuolleisuus: CardioCeliin ei liittynyt suoraan yhtään kuolemantapausta.</p> | <p>CardioCelia voidaan käyttää kaikissa ikäryhmissä ja monenlaisissa synnynnäisissä ison verenkierron ja keuhkoverenkierron poikkeavuuksissa. Sen hemodynaamiset ominaisuudet ovat hyväksyttävät. Se vaikuttaa vastustavan infektoita, emmekä havainneet kaikukardiografioissa tai röntgenkuva-uksissa merkkejä kalkkiutumista 24 kuukauden aikana ja sen jälkeen.</p> <p>Uusintatoimenpiteet johtuivat jyväiskudoksen muodostumisen aiheuttamasta ahtaumasta. Viimeisten viiden vuoden aikana saamamme kokonaiskokemuksen mukaan paksumpi jyväiskudoksen muodostuminen paikan karkeammalle pinnalle ei ole aiheuttanut tässä tutkimuksessa kuvattua lisäksi muita merkittäviä hemodynaamisia ahtaumia. On mahdollista, että jyväiskudoksen muodostuminen laantuu ajan myötä.</p> <p>CardioCel toimii vertailukelpoisesti isossa ja keuhkoverenkierrossa.</p> | <p>(4,6 %), mutta yksikään niistä ei liittynyt suoraan CardioCeliin. Jäljelle jääneiden 126 potilaan seurannan mediaanikesto oli 39 kuukautta (vaihteluväli 27–54 kuukautta).</p> |
| IV | 3 – Nordmeyer S, et al. 2018. [81] | Aorttaläpän korjaus (läppäpurjeen korvaaminen tai | N = 40 | Paikan infektio: ei raportoitu | Uusintatoimenpiteiden esiintyvyy- | Kohorttimme oli pieni ja heterogeeninen, | Seurannan mediaani: 22 (6–42) |

| Viite (näyttö-taso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskyvutulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|---------------------|---|--|---|--|---|--|--|
| | | vahvistaminen) Viidelletoista potilaalle oli tehty aiempi aorttaläppäleikkaus, ja 14 potilaalle oli aiemmin tehty transkatetrinen aorttaläpän pallokorjaus. | Mediaani-ikä: 9 (1,7–34) vuotta. | (N/A) Paikan rupuura: ei raportoitu (N/A) Paikan kalkkiutumisen: ei raportoitu (N/A) Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A) Aivohaverin esiintyvyyden aste: ei raportoitu (N/A) Tromboembolia: ei raportoitu (N/A) Amputaatio: ei raportoitu (N/A) | aste: n = 8 (20 %). Kuolleisuus: n = 1 (2,5 %) | ja siihen kuului potilaita, joilla oli synnynnäinen epänormaali aorttaläppä ja joille tehtiin aorttaläpän korjaus, johon liittyi läppäpurjeen laajentamista. Kokemuksemme perusteella desellularisoidusta nautan perikardiumista valmistettua paikkamateriaalia tulisi käyttää varoen aorttaläpän purjeiden rekonstruktioon potilailla, joilla on synnynnäinen aorttaläpän patologia. | kuukautta. |
| III | 4 – Patukale et al. 2023 | Aortan tyvi/poukama: CardioCel (n = 46) CardioCel Neo (n = 7) Aorttaläppä – purjeen laajentaminen: CardioCel (n = 33) CardioCel Neo (n = 27) Aorttaläppä – purjeen korvaaminen: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 5) Aorttaläppä – muut: CardioCel (n = 12) CardioCel Neo (n = 3) Kaaren vahvistaminen: CardioCel (n = 0) CardioCel Neo (n = 3) CardioCel 3D (n = 73) Nouseva aortta: CardioCel (n = 39) CardioCel Neo (n = 4) CardioCel 3D (n = 7) Eteisväliseinän vika: CardioCel (n = 56) CardioCel Neo (n = 6) Eteisen laajentuma – vasen eteinen: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 2) Eteisen laajentuma – | 752 potilasta (n = 1 184 paikkaa) n = 752 (1 184 paikkaa). Implantoidut paikat jakaantuivat seuraavasti: CardioCel n = 957 (81 %), CardioCel Neo n = 142 (12 %) ja CardioCel 3D n = 85 (7 %). Mediaani-ikä implantoinnin aikana oli 12 kuukautta [interkvartiiliväli (IQR) 3, 6–84]. | Paikan infektio: (n = 0) Paikan rupuura: n = 1. Potilaalle kehittyi leikkauksen jälkeen syvä rintalastan infektio, joka johti oikeassa ventrikulostomiassa käytetyn CardioCel-paikan irtoamiseen, mutta CardioCel-paikasta ei pystytty eristämään taudinaiheuttajaa. Paikan kalkkiutumisen | Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyden aste: 1 097 paikasta, joilla on täydelliset seurantatiedot, n = 67 (6,1 %) johti uusintatoimenpiteeseen Kuolleisuus: n = 1. Liittyi CardioCeliin. | CardioCelia voidaan käyttää useiden synnynnäisten sydänvikojen korjaamiseen. Tutkimuksesamme CardioCel-implantin saaneilla potilailla Uusintatoimenpiteet olivat yleisempiä, kun CardioCeliä käytettiin vastasyntyneiden keuhkovaltimoiden laajentamiseen ja aorttaläpän korjaukseen kuin muissa kohdissa. | Seuranta-ajan mediaani oli 2,1 vuotta (IQR 0,6–4,6). |

| Viite (näyttö- taso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuus- tulokset | Suorituskyky- tulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|----------------------------|--|---|--|--|---------------------------|---------------------------------|---------------|
| | | <p>oikea eteinen: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Eteiskammio- väliseinän yhteisen aukon korjaus yhdellä paikalla: CardioCel (n = 11) Eteiskammio- väliseinän yhteisen aukon korjaus kahdella paikalla – eteisväliseinän komponentti: CardioCel (n = 14) CardioCel Neo (n = 1) Eteiskammio- väliseinän yhteisen aukon korjaus kahdella paikalla – kammioväliseinän komponentti: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Keuhkovaltimon haara: CardioCel (n = 131) CardioCel Neo (n = 21) CardioCel 3D (n = 2) Eteisen sisäinen väliseinä: CardioCel (n = 24) Pääkeuhkovaltimo – vahvistaminen: CardioCel (n = 86) CardioCel (n = 8) Pääkeuhkovaltimo – leikattu tynkä: CardioCel (n = 14) Hiippaläppä – etupurje: CardioCel (n = 8) CardioCel Neo (n = 4) Hiippaläppä – muut: CardioCel (n = 7) CardioCel Neo (n = 1) Hiippaläppä – takapurje: CardioCel (n = 11) CardioCel Neo (n = 6) Muut: CardioCel (n = 57) CardioCel Neo (n = 7) CardioCel 3D (n = 2) Keuhkovaltimoläppä – yksipurjeinen: CardioCel (n = 7) Keuhkovaltimoläppä – Sungin korjaus: CardioCel (n = 10) CardioCel Neo (n = 1) Keuhkovaltimot: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1) Oikean kammion ulosvirtauskanava – oikean kammion ja</p> | | <p>nen: n = 2 (0,18 %). Yksi aorttaläpän ja yksi huppuläpän korjauksessa</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyss- aste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboem- bolia: n = 2 (0,18 %). Yksi kaaren vahvistamisen jälkeen ja yksi keuhkovalti- moläpän korjaukseen käytetty</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | | | |

| Viite (näyttö-taso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|---------------------|---|---|--|---|---|---|--|
| | | <p>keuhkovoaltimon välisen kanavan huppu: CardioCel (n = 27) CardioCel Neo (n = 3)</p> <p>Oikean kammion ulosvirtauskanavan paikka – vahvistaminen: CardioCel (n = 35) CardioCel Neo (n = 4)</p> <p>Systeemiset suonet – alaonttolaskimo: CardioCel (n = 5) CardioCel Neo (n = 1)</p> <p>Systeemiset suonet – yläonttolaskimo: CardioCel (n = 4) CardioCel Neo (n = 1)</p> <p>Transannulaarinen paikka: CardioCel (n = 68) CardioCel Neo (n = 7)</p> <p>Kolmiliuskaläppä – läppäpurjeen vahvistaminen: CardioCel (n = 1) CardioCel Neo (n = 4)</p> <p>Kolmiliuskaläppä – muut: CardioCel (n = 5)</p> <p>Ventrikulostomia: CardioCel (n = 7)</p> <p>Kammioväliseinän vika: CardioCel (n = 160) CardioCel Neo (n = 13) CardioCel 3D (n = 1)</p> | | | | | |
| IV | 5 – Neethling et al. 2013 | <p>ASD: n = 1 (3 %)</p> <p>VSD: n = 14 (47 %)</p> <p>AVSD: n = 3 (10 %)</p> <p>RVOT: n = 2 (7 %)</p> <p>ASD ja VSD: n = 1 (3 %)</p> <p>VSD ja RVOT: n = 4 (13 %)</p> <p>ASD, VSD ja RVOT: n = 1 (3 %).</p> <p>Vaskulaarinen paikka (aortta): n = 2 (7 %).</p> <p>VSD ja koarktaatio: n = 2 (7 %).</p> | CardioCel: N = 30 | <p>Paikan infektio: (n = 0)</p> <p>Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan kalkkiutumisen: n = 0</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboem-</p> | <p>Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste: n = 0 (30 päivän leikkauksen jälkeinen jakso)</p> <p>Kuolleisuus: n = 5, n = 2 30 päivän kuluessa. Minkään 5:stä ei todettu liittyvän paikkaan</p> | <p>Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että tämä keinotekoinen naudan perikardiumista valmistettu paikka on turvallinen ja tehokas kardiiovaskulaarinen korvike sekä yksinkertaisten että monimutkaisempien synnynnäisten sydänvikojen kirurgisessa korjauksessa.</p> | <p>Kaikukardiografialla tehty arviointi 6 ja 12 kuukauden kohdalla ja magneettikuvauslöydökset 10 satunnaisesti valitulla potilaalla 12 kuukauden kohdalla. 19 potilaan kaikukardiografiset tiedot olivat saatavilla 18–36 kuukauden kuluttua.</p> |

| Viite (näyttö-taso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|---------------------|---|---|--|--|---|--|--|
| | | korjaus, n = 4, Ozaki-toimenpide, n = 2, huppuläpän plastia, n = 3, ja kolmiliuskaläpän plastia, n = 1) Laskimoiden anastomoosi 1:llä (1 %) (Senningin leikkaus). | | aste: ei raportoitu (N/A) Tromboembolia: ei raportoitu (N/A) Amputaatio: ei raportoitu (N/A) | | Koimme kuitenkin varhaisessa vaiheessa siirteen pättämisen korkeissa paineissa, koska sisäkalvon reaktio oli valtava, mitä ei ole aiemmin raportoitu tämäntyyppisten paikkojen osalta. Tuloksemme osoittavat, että paikka muuttuu imeväisillä pääasiassa stenoottiseksi aortankaaren laajentamisen jälkeen, minkä uskomme johtuvan siitä, että natiivin aortan ja CardioCel-paikan kimmoisuus eivät vastaa toisiaan systeemisen paineen alaisina. Veren virtaus aiheuttaa leikkausrasitusta aortan seinämään ja voi aiheuttaa sille sisäkalvon hypertrofisen reaktion, joka johtaa vakavaan aortan ahtaumaan. Kokemuksemme osoittaa, että paikkaa siedetään hyvin väliseinä-, läppä- ja keuhkovaltimopaikoissa. Imeväisillä ilmeni kuitenkin siirteen epäonnistumisia aorttapaikassa. | |
| IV | 8 – Chivers S. C. et al. 2019 [49] | Aorttaläpän rekonstruktio (Ozakin toimenpide) Edelliset toimenpiteet: 5/6 (60 %) | 5, kaikki käyttivät CardioCel-paikkoja / 17,6 vuotta (vaihteluväli: 11–29 vuotta) | Paikan infektio: ei raportoitu (N/A) Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A) Paikan | Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste: n = 2 Kuolleisuus: n = 0 | Kokemuksemme osoittaa, että CardioCeliillä suoritettavaan Ozakin toimenpiteeseen lapsipotilailta ja nuorilla potilailta on suhtauduttava varovaisesti. Tarvitaan lisätutkimuksia | Keskimääräinen seuranta-aika: 29,6 kuukautta (vaihteluväli: 22–36 kuukautta) |

| Viite (näyttö-taso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|---------------------|---|---|---|---|--|--|---|
| | | | | <p>kalkkiutumisen: n = 1</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyaste: n = 1</p> <p>Tromboembolia: n = 1</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | | <p>suuremmilla lapsipotilasryhmillä, eri siirremateriaalien vertailua ja pidempää seurantaa, jotta voidaan varmistaa pitkäaikainen onnistuminen lapsilla.</p> | |
| IV | 9 – Tomšić A. et al. 2018 [83] | <p>Huppuläpän vahvistaminen/rekonstruktio</p> <p>Suuria paikkoja käytettiin huppuläpän etupurjeen (AMVL) vahvistamiseen tai rekonstruktioon: 11 potilasta (36 %)</p> <p>Pienempiä paikkoja käytettiin huppuläpän etupurjeen A1- tai A2-osan vikojen korjaamiseen: 13 potilasta (43 %).</p> <p>Kahdelle muulle potilaalle tehtiin anterolateraalisen sauman rekonstruktio, ja kahdella muulla potilaalla käytettiin useita CardioCel-paikkoja molempien läppäpurjeiden korjaamiseen.</p> | <p>30 / Kaikkia hoidettu CardioCel-paikoilla</p> <p>Keski-ikä 57,2 ± 14,3 vuotta.</p> | <p>Paikan infektio: kahdessa tapauksessa raportoitiin läpän infektiivisestä endokardiitista, mutta toisessa ei kuitenkaan havaittu infektiota paikkakorjauksen tasolla</p> <p>Paikan ruptuura: kahdesta leikatun läpän infektiivisen endokardiitin tapauksesta toisessa sekä kaikukardiografiset että leikkauksen-aikaiset havainnot viittasivat rengasruptuuraan.</p> <p>Paikan kalkkiutumisen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan vetäytyminen: paikan paksuudessa ei havaittu merkitseviä</p> | <p>Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyaste: n = 1</p> <p>Kuolleisuus: Kaksi (7 %) leikkauksen jälkeistä varhaista kuolemantapausta (eivät liity siirteeseen). Seurannan aikana tapahtui 3 lisäkuolemaa (2 johtui infektiivisestä endokardiitista, 1 muu kuin sydänperäinen kuolema)</p> | <p>Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa tutkitaan CardioCel-perikardiaalipaikalla suoritettua huppuläpän korjauksen tuloksia aikuispotilailla, ja läpän korjauksen suorituskyky on osoittautunut varhaisvaiheessa hyväksi, mikä viittaa paikan hyvään bioyhteensopivuuteen ja vastustuskykyyn varhaista degeneraatiota vastaan.</p> <p>Kaikukardiografisessa seurannassa paikan paksuuden havaittiin kasvaneen hieman (0,2 mm, ei merkittävä). Tämä saattaa liittyä paikan endotelisaation ja kollageenikerroksen muodostumisen hallittuun prosessiin, joka havaittiin aiemmin nuorten lampaiden malleissa, joissa CardioCeliä käytettiin läpän</p> | <p>Keskimääräinen seuranta 1,7 ± 0,9 vuotta</p> |

| Viite (näyttötaso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskyvutulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|--------------------|---|--|---|--|---|--|--|
| | | | | <p>eroja kotiuttamisen ja seurannan välillä, mikä viittaa siihen, ettei paikka ei ole merkittävästi kutistunut tai vetäytynyt</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyden aste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboembolia: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | | <p>korjaukseen.</p> <p>Kahdella potilaalla todettiin kuitenkin operoidun läpän infektio. Yhdellä potilaalla tämä tapahtui kahden kuukauden kuluessa leikkauksesta, ja infektio rajoittui vielä endotelisoitumattomaan proteesirenkäaseen. Toiselle potilaalle ei tehty uusintaleikkausta, eikä istutetun paikan infektiota voitu sulkea pois.</p> | |
| IV | 10 – Wiggins L.M. et al. 2020 [48] | <p>Aorttaläpän purjeen rekonstruktio Neotrikuspidalisaatio (Ozakin toimenpide): 40 potilasta (69 %) Yhden purjeen rekonstruktio: 18 potilasta (31 %) Kahdelletoista potilaalle (21 %) tehtiin muita samanaikaisia toimenpiteitä aorttaläppäkirurgian yhteydessä.</p> | <p>N = 58</p> <p>CardioCel 32 (55 %) – autologinen sydänpussi 26 (45 %)</p> <p>Mediaani-ikä 14,8 vuotta (IQR 10,6-16,8)</p> | <p>Paikan infektio: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan kalkkiutumisen: kuudesta myöhäistä leikkauksesta vaatineesta potilaasta yhdellä havaittiin rakenteellinen läpän degeneraatio (naudan perikardiumista valmistetun läppäpurjeen liikkuvuuden väheneminen ja kalkkiutuminen).</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyden aste: n = 1 varhainen uusintatoimenpide teknisen epäonnistumisen vuoksi (ts. neotrikuspidalisaatio, johon liittyi osittainen oikean puolen uudispurjeen irtoaminen). N = 6 (10 %) tarvitsi myöhäisen uusintaleikkauksen.</p> <p>Kuolleisuus: kuolleisuuden esiintyvyys oli 1 potilaalla, jolle oli aiemmin tehty sydämensiirto laajentuneen kardiomyopatian vuoksi ja jonka vasemman kammion toiminta oli vakavasti heikentynyt, 5,6 kuukautta</p> | <p>Olemme osoittaneet, että autologisen sydänpussin suorituskyky on parempi kuin naudan sydänpussin ja aorttaläpän gradientti on pienempi lopullisessa seurannassa. Emme kuitenkaan havainneet merkittävää eroa käytetyn materiaalin suhteen, kun tarkasteltiin aorttaläpän vuodon, endokardiitin tai uusintaleikkauksen esiintyvyyden yhdistettyä lopputulosten mittausta.</p> <p>Aortan läppäpurjeen rekonstruktio tuottaa hyväksyttävää lyhyen aikavälin hemodynaamisia tuloksia ja osoittaa tämän tekniikan hyödyllisyyden</p> | <p>Kaikkuradiografisen seurannan mediaaniaika: 14,1 kk</p> |

| Viite (näyttötaso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Menettely/etiologia | CardioCeliin liittyvien tutkittavien lukumäärä / paikkojen lukumäärä / ikä | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|--------------------|---|---|---|---|---|--|---|
| | | | | <p>Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboembolia: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>aorttaläpän rekonstruktio- ja kirurgista kotiutumisen jälkeen.</p> | <p>täydentävänä strategiana lasten ja nuorten aikuisten aorttaläpän sairauden kirurgisessa hoidossa. Lisäksi aortan läppäpurjeen korvaustekniikoista voi olla hyötyä lapsipotilailla, joiden anatomia ei sovellu aorttaläpän korvaamiseen.</p> | |
| Taso IV | 11 – Cua C. et al. 2021 [84] | Lieriöhuppuläpän vaihto (cMVC) verrattuna huppuläpän vaihtoon (MVR) | <p>N = 5 (100 %)</p> <p>Ikä leikkaushetkellä: 4,3 ± 4,2 vuotta (mediaani 2,2, 0,8–10,3 vuotta)</p> | <p>Paikan infektio: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan kalkkiutumisen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboembolia: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Kuolleisuus: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>Vasemman kammion toiminnan kaikukardiografiset indeksit paranivat ajan myötä potilailla, joille suoritettiin cMVC.</p> <p>cMVC- ja MVR-potilaiden kaikukardiografisissa arvoissa ei ollut merkittäviä eroja.</p> | <p>Aikaväli sairaalasta kotiutumisesta viimeisimpään kaikukuvaukseen oli 1,2 ± 0,7 vuotta (mediaani 1,0 vuotta, 0,6–2,0 vuotta)</p> |
| Taso III | 12 – Van Beynum I. et al. 2021 [85] | Aortankaaren rekonstruktio | <p>CardioCel: 10 (10/36, 27,8 %)</p> <p>Homografit: 26 (26/36, 72,2 %)</p> <p>Mediaani-ikä: 2 viikkoa</p> | <p>Paikan infektio: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste: n = 7 (70 %) restenoosin vuoksi. Toinen uusintatoimenpide suoritettiin n = 5</p> | <p>Kun otetaan huomioon, että CardioCel-ryhmässä tehtiin koarktaation poistoleikkaus useammin (80 %) kuin homografit-ryhmässä (23 %), pidimme huolestuttavana</p> | <p>Uusintatoimenpiteet ensimmäisen leikkauksen jälkeisen vuoden aikana</p> |

| Viite (näyttötaso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Käyttöaihe | Menetelmät | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset |
|--------------------|---|------------|------------|----------------------|--|--|
| | | | | | <p>saavutettiin hyvä keskipitkän aikavälin kestävyys.</p> <p>Viiden vuoden kuluttua yli 90 prosenttia potilaista oli välttynyt toimenpiteiltä.</p> | <p>aneurysman muodostumisen, infektion tai rakenteellisen degeneraation esiintyvyys on pieni. Sitä voidaan käyttää erilaisiin synnynnäisten sydänvikojen sydämen sisä- ja ulkopuolella tehtäviin korjauksiin kaikissa ikäryhmissä, ja sen kestävyys on hyvä keskipitkän aikavälin seurannassa. CardioCelin käyttö tietyissä kohdissa vaatii kuitenkin varovaisuutta. CardioCelin pitkäaikaisesta suorituskyvystä ei ole tietoja.</p> |

Yhteenveto julkaistuista tutkimuksista, jotka koskevat eksplantoitua CardioCelia (yhteensä 2 tutkimusta)

| Viite (näyttötaso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Poistettujen implanttien lukumäärä / ikä | Toimenpide | Turvallisuustulokset | Suorituskykytulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|--------------------|---|---|--------------------|---|---|---|--|
| Taso IV | 1 – Deutsch O. et al. 2020 [87] | <p>N = 9 poistettua implanttia (saatu uusintaleikkauksen aikana)</p> <p>Aika eksplantaatioon: keskimäärin 242 (3–1 247) päivää</p> <p>Ikä: 28 ± 21 vuotta</p> | Sydänlähän korjaus | <p>Paikan infektio: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Paikan kalkkiutumisen: n = 1</p> <p>Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A)</p> <p>Tromboembolia: n = 1. Potilas kuoli keuhkoemboliaan 13 päivää eteiskammionlähän korjauksen jälkeen. Artikkelissa ei kuitenkaan nimenomaisesti todettu, että CardioCel-paikkaimplantti oli keuhkoembolian suora syy</p> <p>Amputaatio: ei raportoitu (N/A)</p> | <p>Kuolleisuus: ei leikkauksen aikaisia kuolemia ja n = 2 leikkauksen jälkeistä kuolemaa. Yhdenkään kuolemantapauksen ei kuitenkaan katsottu johtuneen suoraan CardioCel-paikkaimplantista.</p> | <p>Tietojemme mukaan CardioCel-paikkaa siedetään aluksi useimmissa tapauksissa. Koimme kuitenkin myös siirteiden epäonnistumisia, jotka noudattivat selvää histopatologista kaavaa.</p> | <p>Keskimääräinen seuranta-aika 374 ± 254 päivää</p> |

| Viite (näyttötaso) | Tutkimuksen numero / ensimmäinen tekijä / vuosi | Poistettujen implanttien lukumäärä / ikä | Toimenpide | Turvallisuustulokset | Suorituskyvutulokset | Kirjoittajien johtopäätökset | Seuranta-aika |
|--------------------|---|---|---------------------|---|----------------------------------|--|--------------------|
| Taso IV | 2 – Nordmeyer S. et al. 2019 [88] | 12 poistettua implanttia (11 kirurgisesti poistettua, 1 ruumiinavaus). Keskimääräinen aika eksplantointiin: 27 kk Keski-ikä oli 6,75 vuotta | Aorttaläpän korjaus | Paikan infektio: tulehdusta havaittiin kaikissa eksplantoituissa näytteissä, mutta se ei korreloinut paikan implantointiajan kanssa Paikan ruptuura: ei raportoitu (N/A) Paikan kalkkiutumisen: kymmenessä näytteessä kahdestatoista oli näyttöä merkittävästä kalkkiutumisesta, joka vaikutti paikkamateriaaliin ja jossain määrin ympäröiviin kudskomponentteihin Paikan vetäytyminen: ei raportoitu (N/A) Aivohaverin esiintyvyyssaste: ei raportoitu (N/A) Tromboembolia: ei raportoitu (N/A) Amputaatio: ei raportoitu (N/A) | Kuolleisuus: ei raportoitu (N/A) | Kohortissamme kaikissa CardioCel-paikoissa, joita käytettiin aorttaläpän korjaukseen synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla potilailla, todettiin fibroblastien ja soluväliaineen komponenttien appositionaalista kasvua ja kalkkiutumista vähintään 23 kuukauden implantointiajan jälkeen. | Ei sovellettavissa |

- Kliinisesti merkitykselliset tiedot, jotka perustuvat valmistajan PMCF- ja PMS-suunnitelmien täytäntöönpanosta saatuihin kliinisiin tietoihin, kuten: suoritettut PMCF-tutkimukset

Kliinisen tutkimuksen väliraportti – markkinoille saattamisen jälkeinen rekisteri Euroopassa CardioCel®, CardioCel® Neo- ja CardioCel® 3D -valmisteiden käytöstä

Kyseessä on markkinoille saattamisen jälkeinen avoin eurooppalainen monikeskusrekisteri, jonka tarkoituksena on kerätä prospektiivista turvallisuus- ja suorituskykytietoa CardioCel-implanttilaitteiden käytöstä sydän- ja verisuonisairauksista kärsivillä potilailla paikallisten hoitostandardien mukaisesti.

Tavoitteet: Tavoitteena on tutkia CardioCel-implanttilaitteen turvallisuutta ja suorituskykyä 57 potilaalla, joilla on joko syntymästä lähtien esiintynyt tai hankittu sydän- tai verisuonivika. Käyttöaiheita olivat muun muassa sydämen sisäiset ja väliseinän viat, läpän ja annulusten korjaus, suurten verisuonten rekonstruktio, ääreisverisuonten rekonstruktio, ommellinjan tukeminen.

Menetelmät: Tähän tutkimukseen osallistuneista 57 potilaasta raportissa kuvataan vain 49 potilaan, joille oli implantoitu CardioCel-laite, tulokset kahden vuoden seurantajakson aikana. Potilaiden keski-ikä oli $2,03 \pm 4,76$ vuotta (vaihteluväli 0,01-25,00 vuotta). Potilaiden ikäryhmiin kuului 3 vastasyntynyttä, 38 imeväistä, 6 lasta, 1 nuori ja 1 aikuinen. Laitemallien käyttö

käyttöaiheittain oli seuraava: Mallia ECO202 käytettiin 50 %:lla potilaista, joita hoidettiin sydämensisäisen vian vuoksi (1/2), 2,5 %:lla väliseinän vian vuoksi (1/40) ja 12,5 %:lla suurten verisuonten rekonstruktioon (1/8). Laitemallin ECO404N sai 50 % potilaista, joita hoidettiin sydämensisäisen vian vuoksi (1/2), 35 % väliseinän vian vuoksi (14/40), 50 % suurten verisuonten rekonstruktioon (4/8) ja 25 % muista syistä (ts. keuhkovaltimon rekonstruktioon keuhkovaltimon kaventamisen (banding) jälkeen) (1/4). Laitemallin ECO404 sai 55 % potilaista, joita hoidettiin väliseinän vian vuoksi (22/40), 50 % läpän ja annuluksen korjaukseen (1/2) ja 50 % muista syistä (ts. hemi-Mustard baffle, valvulaarinen ja lihasperäinen subvalvulaarinen keuhkovaltimon stenoosi – lihasperäisen VSD:n ja valvulaarisen keuhkovaltimon stenoosin (transannulaarinen paikka) korjaus ja pienen ASD:n luominen) (2/4). Laitemallin ECO508 sai 5 % potilaista, joita hoidettiin väliseinän vian vuoksi (2/40), 50 % läpän ja annuluksen korjaukseen (1/2), 12,5 % suurten verisuonten rekonstruktioon (1/8), 100 % ommellinjan tukemiseen (1/1) ja 50 % muista syistä (ts. hemi-Mustard baffle, RVPA-kanavahappu) (2/4). Laitemallin ECO508N sai 2,5 % potilaista, joita hoidettiin väliseinän vuoksi (1/40), ja 12,5 % suurten verisuonten rekonstruktioon (1/8). Laitteen ECO406A sai 12,5 % potilaista, jotka saivat hoitoa suurten verisuonten rekonstruktioon (1/8). Väliseinän vian vuoksi hoidettavista potilaista (40/49; 81,6 %) 6,1 % (3/49) oli eteisväliseinän vikoja, 77,6 % (38/49) kammioväliseinän vikoja ja 2,0 % (1/49) eteis-kammioväliseinän vikoja. Läpän ja annuluksen korjausta varten hoidetuista potilaista (2/49, 4,1 %) 4,1 % (2/49) hoidettiin keuhkovaltimoläpän ja 2,0 % (1/49) kolmiliuskaläpän läpän takia.

Tutkimuksessa kirjattiin useita lopputulosten mittauksia CardioCel-laitteen turvallisuuden ja tehokkuuden sekä sen käytön arvioimiseksi erilaisissa sydämeen ja verisuoniin liittyvissä vioissa. Ensisijainen suorituskyvyn päätetapahtuma oli siirteeseen liittyvän uusintatoimenpiteen esiintyvyys 30 päivää toimenpiteen jälkeen ja ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli paikkaan liittyvän sairastuvuuden esiintyvyys 30 päivää toimenpiteen jälkeen. Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului siirteeseen liittyvien uusintatoimenpiteiden esiintyvyys 1 ja 2 vuotta toimenpiteen jälkeen. Turvallisuuden osalta tähän kuuluivat laitteeseen liittyvien turvallisuustapahtumien esiintyvyys ja luonne, mukaan lukien muun muassa paikan ruptuura, paikan kalkkiutumisen, paikan vetäytyminen sekä odottamattomat ja harvinaiset tapahtumat.

Tulokset: Tärkein tulosparametri osoitti, että uusintaleikkauksia ei tarvittu 30 päivän kuluttua alkuperäisestä implantointitoimenpiteestä. Uusintaleikkausta ei myöskään tarvittu 1- ja 2-vuotisseurannan yhteydessä. Erityisten sydän- ja verisuonivikojen osalta todettiin myös, että CardioCel-laitteella tehdyn hoidon jälkeen veren virtaamista takaisinpäin tai verisuonten kaventumista ei ole raportoitu. Ainoastaan yksi odottamaton lääketieteellinen ongelma ilmeni: CardioCel-laite ei kiinnittynyt kunnolla hoidettuun alueeseen, mutta tämä ongelma ratkaistiin, ja potilas sai tarvittavaa hoitoa.

Johtopäätökset: CardioCel-laitteen suorituskyky ja turvallisuus olivat kaiken kaikkiaan hyväksyttäviä kliinisten odotusten ja tieteellisessä kirjallisuudessa raportoitujen rajojen puitteissa. Tämä väliraportti on osoittanut, että CardioCel-laite toimii hyvin ja että sitä voidaan käyttää turvallisesti invasiivisissa sydäntoimenpiteissä. Muista sydämen ja verisuonten hoitosovelluksista tarvitaan lisää tietoja. Tässä väliraportissa ei ole havaittu CardioCel-laitteeseen liittyviä uusia tai odottamattomia riskejä. Nämä tulokset antavat viitteitä siitä, että laite on turvallinen ja toimii tarkoitettulla tavalla.

Kliinisen tutkimuksen väliraportti – markkinoille saattamisen jälkeinen rekisteri Euroopassa ja Yhdysvalloissa VascuCel™-valmisteen käytöstä

Kyseessä on markkinoille tulon jälkeinen avoin eurooppalainen ja yhdysvaltalainen monikeskusrekisteri, jonka tarkoituksena on kerätä prospektiivista turvallisuus- ja suorituskykytietoa VascuCelin käytöstä potilailla, jotka tarvitsevat suurten verisuonten rekonstruktioita, ääreisverisuonten rekonstruktioita tai ommellinjan tukemista paikallisten hoitostandardien mukaisesti.

Tavoitteet

Tämän rekisterin tavoitteena on kerätä prospektiivisia turvallisuus- ja suorituskykytietoja VascuCel™-valmisteen käytöstä potilailla, jotka tarvitsevat suurten verisuonten rekonstruktiota, ääreisverisuonten rekonstruktiota tai ommellinjan tukemista enintään 2 vuoden ajan implantoinnin jälkeen.

Populaatio

Potilaat voitiin hyväksyä VascuCel™-rekisteriin, jos he tarvitsivat suurten verisuonten rekonstruktiota, ääreisverisuonten rekonstruktiota tai ommellinjan tukemista ja jos he olivat allekirjoittaneet tietoisin suostumuksen.

VascuCel™-rekisterin tavoitteena on kerätä tietoja vähintään 50 potilaasta jokaista tärkeintä käyttöaihetta kohti. Tärkeimpiä käyttöaiheita olivat suurten verisuonten ja ääreisverisuonten rekonstruktio. Ommellinjan tukemista ei pidetä tärkeänä käyttöaiheena, koska toimenpiteessä ei käytetä johdonmukaisesti kudospaikkoja korjaukseen. Tämän vuoksi nämä tiedot sisältyvät rekisteriin vain, jos kelpoisuusehdot täyttäviä potilaita on olemassa. Tälle käyttöaiheelle ei ole asetettu vähimmäismäärää.

Tätä välianalyysiä tehtäessä tutkimukseen oli otettu mukaan yhteensä 30 potilasta kolmessa tutkimuskeskuksessa kahdessa maassa. Keskus 1 (Varesen yliopistollinen sairaala, Italia) otti mukaan 15 potilasta, keskus 3 (Pohjois-Carolinan yliopisto, Yhdysvallat) 3 potilasta ja keskus 5 (Kootenai Health, Yhdysvallat) 12 potilasta. Tässä kliinisen tutkimuksen väliraportissa suurten verisuonten rekonstruktio on jätetty pois analyysistä, koska mukana ei ollut ketään potilasta, jolla oli tämä käyttöaihe. Tutkimukseen osallistuneista 30 potilaasta kaksikymmentäkahdeksan (28) sai hoitoa ääreisverisuonten rekonstruktioon, yksi (1) ommellinjan tukemiseen ja yhdellä (1) potilaalla oli yhdistettynä käyttöaiheena ääreisverisuonten rekonstruktio ja ommellinjan tukeminen. Ääreisverisuonten rekonstruktio käsitti käyttöaiheena kaulavaltimon sairauden hoidon kaulavaltimon endarterektomian yhteydessä (15/28, 53,6 %), aneurysman hoidon reisivaltimon korjauksen yhteydessä (9/28, 32,1 %), verisuonten korjauksen valtimo-laskimoyhteyden revisioiden yhteydessä (1/28, 3,6 %) ja muiden verisuonten tai tuntemattoman hoidon yhteydessä (3/28, 10,7 %).

Ääreisverisuonten rekonstruktiossa mallia EV2080 käytettiin kuudella potilaalla 28:sta (21,4 %), jokaisella alaraajassa, ja mallia EV0880 käytettiin 22:lla potilaalla 28:sta (78,6 %) kaulavaltimoon (16/28, 57,1 %), alaraajaan (5/28, 17,9 %) ja muuhun (ts. rannevaltimo) (1/28, 3,6 %). Alaraajojen osalta sijainteja olivat yhteinen reisivaltimo, reisivaltimo ja lonkkavaltimo. Ommellinjan tukemiseen EV2080- ja EV0880-malleja käytettiin kumpaakin yhdellä kahdesta potilaasta (50 %). Ensin mainittua käytettiin alaraajassa (1/2, 50 %) ja jälkimmäistä kaulavaltimossa (1/2, 50 %).

Suunnittelu ja menetelmät

Tiedot kerättiin prospektiivisesti leikkauspäivänä, 30 päivän kuluttua leikkauksen jälkeen sekä 1 ja 2 vuoden seurannassa rekisterikohtaisilla sähköisillä tapausraporttilomakkeilla (eCRF). Ensisijaisissa, toissijaisissa ja tutkivissa päätetapahtumissa arvioitiin laitteen lyhyen ja pitkän aikavälin turvallisuutta ja suorituskykyä mittausten ja kuvien avulla, jotka saatiin laitoksen tavanomaisen hoidon avulla kyseisessä rekisteripaikassa.

Ensisijaiset päätetapahtumat

- suorituskyky: siirteeseen liittyvien uusintatoimenpiteiden esiintyvyys 30 päivää toimenpiteen jälkeen
- turvallisuus: paikkaan liittyvän sairastuvuuden esiintyvyys 30 päivää toimenpiteen jälkeen.

Toissijaiset päätetapahtumat

- suorituskyky: siirteeseen liittyvien uusintatoimenpiteiden esiintyvyys 1 ja 2 vuotta toimenpiteen jälkeen
- suorituskyky käyttöaihetta kohden

- suurten verisuonten rekonstruktio¹: restenoosin esiintyvyyssasteet 30 päivän sekä 1 ja 2 vuoden seurannan jälkeen
- ääreisverisuonten rekonstruktio: dynaamisen virtauksen mittausnopeudet laitoksen tavanomaisen hoidon avulla $\geq 110\text{--}175$ cm/sek.² ääreisverisuonisijaintien osalta 30 päivää sekä 1 ja 2 vuotta toimenpiteen jälkeen
- turvallisuus: laitteeseen liittyvien turvallisuustapahtumien esiintyvyys ja luonne, mukaan lukien muun muassa
 - paikan ruptuura
 - paikan kalkkiutuminen
 - paikan vetäytyminen
 - odottamattomat tapahtumat.

Tutkittavat päätetapahtumat³

- paikan histologia
- käyttäjien tyytyväisyys laitteiden käsittelyyn ja suorituskykyyn.

Tulokset

Potilaiden jatkohoito ja demografiset tiedot

Tässä ensimmäisessä vuotuisessa kliinisen tutkimuksen väliraportissa (CIR) raportoidaan VascuCel™-rekisterin lyhyen aikavälin turvallisuus- ja suorituskykytiedot. Tutkimukseen osallistuneista 30 potilaasta 28 sai hoitoa ääreisverisuonten rekonstruktiota varten, 1 ommellinjan tukemista varten ja 1:llä oli näiden kahden yhdistetty käyttöaihe. Kaikki 30 potilasta osallistuivat lähtötilannekäyntiin (käynti ennen laitteen implantointia), 29 potilaalle implantoitiin laite, 13 potilasta osallistui lyhyen aikavälin seurantaan (mikä tahansa seurantakäynti 0–30 päivän kuluessa laitteen implantoinnista) ja 6 potilasta osallistui keskipitkän aikavälin seurantaan (mikä tahansa seurantakäynti 30 päivän ja 1 vuoden välisenä aikana laitteen implantoinnista). Tässä välianalyyssissä yksikään potilas ei osallistunut pitkäaikaisseurantaan (mikä tahansa seurantakäynti 1 vuoden ja 2 vuoden välisenä aikana implantoinnin jälkeen). Tutkimukseen ilmoittautuneiden potilaiden keski-ikä oli $71,3 \pm 9,25$ vuotta (vaihteluväli: 47–84 vuotta), ja 65,5 % (19 potilasta 29:stä) oli miehiä.

Ensisijaiset päätetapahtumat

Käyttöaiheesta riippumatta paikkaan liittyvää sairastuvuutta < 30 päivän kuluttua toimenpiteestä ei havaittu potilailla, joille laite implantoitiin (0/29, 0 %). Yksi siirteeseen liittyvä uusintatoimenpide 30 päivän kuluessa toimenpiteestä raportoitiin potilaalla, jolle suoritettiin ääreisverisuonten rekonstruktio (1/28, 3,6 %; kirurginen indikaatio – aneurysmat reisivaltimon korjausten aikana; kirurginen haavainfektio, ks. jäljempänä – Haittavaikutukset-osio) alaraajassa (1/11, 9,1 %), mutta ei potilailla, joilla oli käyttöaiheena ommellinjan tukeminen (0/2, 0 %). Näiden kahden päätetapahtuman hyväksymiskriteerit olivat molemmat ≤ 10 %, mikä osoittaa, että suorituskykyä ja turvallisuutta koskevat ensisijaiset päätetapahtumat täyttyivät tässä välianalyyssissä. Lopullisten johtopäätösten tekemiseksi on kuitenkin suoritettava tilastollinen arviointi sen jälkeen, kun koko otoskoko on otettu huomioon.

Toissijaiset päätetapahtumat

¹ Tässä kliinisen tutkimuksen väliraportissa suurten verisuonten rekonstruktio on jätetty pois analyysistä, koska mukaan ei ollut otettu vielä yhtään potilasta, jolla oli tämä käyttöaihe.

² Hyväksyty huippunopeus riippuu implantin sijainnista. Nousevan aortan hyväksyty huippunopeus on 175 cm/sek, distaalisen aortan ja lonkkasuonen 150 cm/sek ja proksimaalisen kaulavaltimon, haaravaltimon ja pinnallisen reisivaltimon: 110 cm/sek.

³ Tässä kliinisen tutkimuksen väliraportissa ei ole vielä saatavilla tietoja tutkittavista päätetapahtumista.

Lisääntynyttä dynaamista veren virtausta voi esiintyä esimerkiksi aneurysman, stenoosin ja valtimolaskimofistelin yhteydessä. Nämä patologiset tilat voivat aiheuttaa turbulenssia, joka voi lopulta johtaa tromboosin kehittymiseen. Dynaaminen virtaus ääreisverisuonten sijainneissa ei ollut kohonnut (≥ 110 – 175 cm/s) ainoalla potilaalla, jolta se mitattiin, mikä osoittaa, että virtausnopeus implantin anatomisessa sijainnissa oli normaali eikä turbulenssia esiintynyt, joten tämän potilaan tromboosiriski on hyvin vähäinen. Lisäksi yhdelle ääreisverisuonten rekonstruktiopotilaalle suoritettiin siirteeseen liittyvä uusintatoimenpide 30 päivän ja 1 vuoden välisen ajan kuluttua toimenpiteestä (1/21, 4,8 %; kirurginen käyttöaihe – aneurysmat reisivaltimon korjausten aikana; alaraajan implantin sijainti; paikan ruptuura; ks. jäljempänä – Haittavaikutukset-osio) alaraajassa (1/8, 12,5 %). Tällaista ei suoritettu yhdellekään ommellinjan tukemiskirurgiaa saaneelle potilaalle (0/1, 0 %). Näiden kummankin päätetapahtuman hyväksymiskriteeriksi asetettiin ≤ 10 %, mikä osoittaa, että sekä yleiset että ääreisverisuonten käyttöaihekohtaiset toissijaiset suorituskyvyn päätetapahtumat täyttyivät tässä välianalyysissä. Lopullisten johtopäätösten tekemiseksi on kuitenkin suoritettava tilastollinen analyysi koko otoskoko huomioon ottaen, varsinkin kun dynaaminen virtausnopeus mitattiin vain yhdeltä potilaalta.

Käyttöaiheesta riippumatta ei raportoitu odottamattomia tapahtumia eikä paikan kalkkiutumista tai vetäytymistä havaittu potilailla, joille laite implantoitiin (0/29, 0 %). Potilailla, joille suoritettiin ommellinjan tukeminen, ei havaittu paikan irtoamista minään ajankohtana (0/2, 0 %), kun taas ääreisverisuonten rekonstruktiopotilailla paikan riptuuraa ei havaittu leikkauksen aikaisessa ultraäänessä eikä lyhytaikaisessa seurannassa (< 30 päivää). Keskipitkän aikavälin seurantakäynnillä (mikä tahansa seurantakäynti, joka tapahtuu 30 päivän ja 1 vuoden välisenä aikana implantoinnin jälkeen) paikan riptuura havaittiin kuitenkin yhdellä ääreisverisuonten rekonstruktiopotilaalla (1/28, 3,6 %; kirurginen käyttöaihe – aneurysmat reisivaltimon korjausten aikana; alaraajan implantin sijaintialaraajassa (1/11, 9,1 %), ja tämä katsottiin poikkeavaksi tapahtumaksi (ks. jäljempänä – Haittatapahtumat-osio). Koska näiden päätetapahtumien hyväksymiskriteeriksi oli asetettu ≤ 3 % (odottamattomat tapahtumat) tai ≤ 10 % (paikan kalkkiutuminen, vetäytyminen tai riptuura), toissijaiset turvallisuuspäätetapahtumat täyttyivät. Lopullisten johtopäätösten tekemiseksi on kuitenkin suoritettava tilastollinen analyysi koko otoskoko huomioon ottaen.

Tutkittavat päätetapahtumat

Tätä kliinisen tutkimuksen väliraporttia varten ei suoritettu paikan histologiaa. Käytössä ei myöskään ole käyttäjätyytyväisyyskyselyiden tuloksia.

Haittatapahtumat ja laitteen puutteet

Tässä välitutkimuksen analyysissä ei raportoitu yhtään kuolemantapausta. Kliinisen tutkimuksen aikana raportoitiin kolme (3) laitteeseen ja/tai toimenpiteeseen liittyvää haittatapahtumaa siihen mennessä, kun tietokanta lukittiin 11. lokakuuta 2023 ensimmäistä vuotuista kliinistä tutkimusraporttia varten. Nämä kolme (3) haittatapahtumaa raportoitiin kahdella (2) potilaalla, jotka saivat VascuCel™ -laitteen ääreisverisuonten rekonstruktioa varten. Näistä kolmesta (3) haittatapahtumasta kaksi (2) liittyi alaraajojen implantaattiin (kirurginen käyttöaihe olivat aneurysmat reisivaltimon korjauksen aikana) ja yksi (1) liittyi kaulavaltimoon (kirurginen käyttöaihe oli kaulavaltimosairaus kaulavaltimon endarterektomian aikana). Yhdelläkään potilaalla, jolla oli käyttöaiheena ommellinjan tukeminen, ei ilmennyt mitään laitteeseen ja/tai toimenpiteeseen liittyviä haittatapahtumia.

Ensimmäinen haittatapahtuma ilmeni potilaalla, joka sai leikkaushaavainfektion 15 päivää alaraajan toimenpiteen jälkeen (kirurginen käyttöaihe oli aneurysma reisivaltimon korjauksen yhteydessä). Tämä haittatapahtuma oli odotettavissa, ja sillä oli syy-yhteys toimenpiteeseen muttei laitteeseen. Haavainfektio hoidettiin haavan revisiolla, ja sen korjaantumiseen liittyi jälkiseurauksia, sillä tämä lievä haittatapahtuma johti oletettavasti siihen, että 77 päivää alaraajan indeksitoimenpiteen jälkeen ilmeni paikan riptuuraa koskeva vakava haittatapahtuma. Tämä vakava haittatapahtuma koostui superinfektiosta, joka kehittyi paikan riptuuraksi ja ompeleen katkeamiseksi. Tämä vakava haittatapahtuma katsottiin laitteen puutteeksi, jolla oli syy-yhteys laitteeseen ja toimenpiteeseen. Jos tähän vakavaan haittatapahtumaan ei olisi puututtu ja/tai sitä ei olisi hoidettu, se olisi saattanut johtaa massiiviseen tappavaan verenvuotoon nivusista. Toimenpide suoritettiin uudelleen irrottamalla siirre ja lonkkavaltimon–syvän reisivaltimon ohituksella, ja vakava haittatapahtuma korjaantui 12 päivän kuluttua.

Viimeinen haittatapahtuma ilmeni indeksitoimenpiteen yhteydessä ääreisverisuonten rekonstruktiopotilaalla (kirurginen käyttöaihe oli kaulavaltimosairaus kaulavaltimon endarterektomian aikana), ja sen katsottiin olevan syy-yhteydessä toimenpiteeseen, mutta ei laitteeseen, olevan ennakoitavissa ja olevan kohtalaisen vakava. Potilas menetti leikkauksen aikana noin 300 ml verta, ja hänelle annettiin verensiirto, jonka jälkeen tämä haittatapahtuma korjaantui päivässä.

Tässä kliinisen tutkimuksen väliraportissa raportoitii yhteensä kolme (3) odotettavissa olevaa laitteeseen ja/tai toimenpiteeseen liittyvää haittatapahtumaa kahdella (2) 28:sta ääreisverisuonten rekonstruktiopotilaasta (1 paikan ruptuura [1/28, 3,57 %], 2 ”muuta” [2/28, 7,14 %]) eikä yhtään haittatapahtumaa kahdella (2) ommelinjan tukemispotilaalla (0/2, 0 %). Näistä kolmesta tapahtumasta kaksi oli alaraajassa (1/11, 9,09 %) ja yksi kaulavaltimossa (1/16, 6,25 %). Laitteeseen ja/tai toimenpiteeseen liittyvien lievien, keskivaikeiden ja vakavien haittatapahtumien esiintyvyys oli 3,57 % (1/28) kaikkien vaikeusasteiden osalta potilailla, joilla oli käyttöaiheena ääreisverisuonten rekonstruktio. Toimenpiteeseen liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys oli 7,14 % (2/28), kun taas laitteeseen liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys⁴ oli 3,57 % (1/28) potilailla, joilla oli käyttöaiheena ääreisverisuonten rekonstruktio.

Pitkän aikavälin seurantatiedot

Ad hoc -tiedot poimittiin 20. elokuuta 2024, jotta saatiin kerättyä tietokannan lukitsemisen jälkeen kerätyt pitkän aikavälin seurantatiedot (eli kaikki seurantatiedot 1 vuoden ja 2 vuoden väliseltä ajalta implantoinnin jälkeen). Yhteensä kuudelta potilaalta saatiin tietoja > 1 vuosi implantoinnin jälkeen, eli ne kuuluivat pitkäaikaisseurannan aikaikkunaan, joka ulottui 1 vuodesta 2 vuoteen implantoinnin jälkeen. Käyttöaiheita olivat muun muassa aneurysmat reisivaltimon korjauksen yhteydessä (n = 1, implanttipaikka alaraaja) ja kaulavaltimosairauden hoito kaulavaltimon endarterektomian yhteydessä (n = 5, implanttipaikka kaulavaltimo). Yksikään näistä kuudesta potilaasta ei kokenut laitteeseen tai toimenpiteeseen liittyviä haittatapahtumia eikä tarvinnut pitkäaikaisseurantakäynnillä siirteeseen liittyvää toimenpidettä. Pitkäaikaisseurantakäynneillä ei myöskään raportoitu laitteen puutteista. Alla olevassa taulukossa on yleiskatsaus kaikkien kuuden potilaan pitkäaikaisseurantatietoihin.

Taulukko: pitkän aikavälin seurantatiedot – markkinoille saattamisen jälkeinen rekisteri – VasuCel

| Potilaan tunnus | Käyttöaihe | Implantin sijainti | Implantoinnin päivämäärä | Pitkäaikaisseurantakäynnin päivämäärä* | Laitteeseen tai toimenpiteeseen liittyvät haittatapahtumat | Laitteen puutteet | Siirteeseen liittyvät Uusintatoimenpiteet |
|-----------------|---|--------------------|--------------------------|--|--|-------------------|---|
| 1004 | Aneurysmat reisivaltimon korjausten aikana | Alaraaja | 20.6.2023 | 22.7.2024 | Ei | Ei | Ei |
| 1005 | Kaulavaltimosairauden hoito kaulavaltimon endarterektomian aikana | Kaulavaltimo | 21.6.2023 | 22.6.2024 | Ei | Ei | Ei |
| 1006 | Kaulavaltimosairauden hoito kaulavaltimon endarterektomian aikana | Kaulavaltimo | 27.6.2023 | 19.7.2024 | Ei | Ei | Ei |
| 5001 | Kaulavaltimosairauden hoito kaulavaltimon endarterektomian aikana | Kaulavaltimo | 14.7.2023 | 24.7.2024 | Ei | Ei | Ei |
| 5003 | Kaulavaltimosairauden hoito kaulavaltimon endarterektomian aikana | Kaulavaltimo | 19.7.2023 | 24.7.2024 | Ei | Ei | Ei |

⁴ Tähän liittyi vakavana haittatapahtumana paikan ruptuura, joka liittyi sekä laitteeseen että toimenpiteeseen. Jos tapahtuma kuitenkin liittyi sekä laitteeseen että toimenpiteeseen, se ilmoitetaan vain laitteeseen liittyvien tapahtumien joukossa.

| | | | | | | | |
|------|---|--------------|-----------|-----------|----|----|----|
| 5004 | Kaulavaltimosairauden hoito kaulavaltimon endarterektomian aikana | Kaulavaltimo | 19.7.2023 | 24.7.2024 | Ei | Ei | Ei |
|------|---|--------------|-----------|-----------|----|----|----|

* Pitkäaikaisseurannaksi katsotaan kaikki seurantakäynnit, jotka tapahtuvat 1 vuoden ja 2 vuoden välisen ajan kuluttua implantoinnista.

- **Lääkinnällisten laitteiden rekistereistä saatujen kliinisten tietojen analyysi. Kaikki tiedossa olevat rajoitukset, kuten epätäydellinen seuranta, olisi ilmoitettava:** ei käytettävissä, kaksi käynnissä olevaa PMCF-tutkimusta, jotka eivät ole vielä valmiita.

iv) Yhteenveto kliinisestä suorituskyvystä ja turvallisuudesta

Tässä kliinisessä arviointiraportissa arvioitujen kliinisten tietojen perusteella LeTEP-kudostuotteet ovat kliinistä suorituskykyä koskevien vaatimusten mukaisia (MDR GSPR 1 ja TGMDR EP3):

LeTEP-kudostuotteista arvioidut kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että LeTEP-kudostuotteet saavuttavat odotetun suorituskykynsä kolmena ratkaisevana ajankohtana: leikkauksen aikana, leikkauksen yhteydessä ja leikkauksen jälkeen aina 10 vuoden seurantaan asti. Kardiovaskulaarisen CardioCel-paikan ja vaskulaarisen VasuCel-paikan raportoidut suorituskykytulokset olivat samankaltaisia kuin vertailulaitteista saadut tiedot, kuten on kuvattu Viimeisin kehitys -osiossa. Vaskulaariset CardioCel- ja VasuCel-paikat täyttivät kaikki ennalta määritellyt kriteerit. LeMaitren kliiniset tutkimukset osoittivat, että LeTEP-kudostuotteet ovat pehmeitä ja taipuisia, että ne ovat hyvin käsiteltävissä ompelun aikana ja että niiden toimitettu pinta-ala on riittävä. VasuCelin osalta kirurginen henkilöstö koki, että ommellinjan verenvuoto oli kaikkiaan huomattavasti vähäisempää kuin proteesipaikkojen tapauksessa. Muihin sydänpaikkoihin verrattuna kardiovaskulaarisen CardioCel-paikan rekoarktaatioaste on alhaisempi, sen teho on kestävä ja sen hemodynaamiset ominaisuudet ovat suotuisat. Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka näytti mahdollistavan läppäpurjeen hyvän rekonstruktion, ja lisäksi siinä on potentiaalia hyvin vähäiseen kalkkiutumiseen ja muuntumiseen ajan kuluessa isännän kanssa yhteensopiviksi läppäpurjeiksi.

Kliinistä suorituskykyä kuvaavissa 16 kirjallisuusartikkelissa raportoitiin tyydyttävistä käsittelyominaisuuksista, hyväksyttävistä hemodynaamisista ominaisuuksista, hyvästä bioyhteensopivuudesta ja vastustuskyvystä paikan varhaista degeneraatiota vastaan. Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka osoitti hyvää läppäpurjeen koaptaatiota ja on hyvin siedetty väliseinien, läppien ja keuhkovaltimon sijainneissa. Toisin kuin Tomšič et al. (2018), Nordmeyer et al. (2018) raportoivat, että aorttaläpän toimintahäiriön vapaus vähenee ajan myötä, kun kardiovaskulaarista CardioCel-paikkaa käytettiin aorttaläpän purjeen rekonstruktioon.

Kaiken kaikkiaan prekliiniset kokeet, valmistajan tekemät kliiniset tutkimukset, PMS-tiedot ja tieteellinen kirjallisuus osoittavat, että LeTEP-kudostuotteet toimivat LeMaitren tarkoittamalla tavalla. Suorituskykyominaisuudet vastaavat viimeisintä kehitystä.

Turvallisuustulokset käyttöaiheittain

| Käyttöaihe | Laite | Tutkimusten lukumäärä | Tapahtumat | Yhteensä | Osuus (%) | Luottamusvälin alaraja | Luottamusvälin yläraja |
|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------|----------|-----------|------------------------|------------------------|
| Paikan infektio | | | | | | | |
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 0 | 296 | 0,49 | 0 | 1,28 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 0 | 296 | 0,49 | 0 | 1,28 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 0 | 267 | 0,46 | 0 | 1,26 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|-----|-------|---|-------|
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 0 | 273 | 0,46 | 0 | 1,26 |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VascuCel-paikka | 1 | 1 | 28 | 3,57 | 0 | 10,45 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VascuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |
| Paikan ruptuura | | | | | | | |
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 3 | 860 | 0,29 | 0 | 0,65 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 3 | 860 | 0,29 | 0 | 0,65 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 3 | 831 | 0,28 | 0 | 0,64 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 3 | 837 | 0,28 | 0 | 0,64 |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VascuCel-paikka | 1 | 0 | 28 | 1,72 | 0 | 6,46 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VascuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |
| Paikan kalkkiutuminen | | | | | | | |
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 5 | 0 | 797 | 0,14 | 0 | 0,4 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 5 | 0 | 797 | 0,14 | 0 | 0,4 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 5 | 0 | 768 | 0,14 | 0 | 0,4 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 5 | 0 | 774 | 0,14 | 0 | 0,4 |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VascuCel-paikka | 1 | 0 | 28 | 1,72 | 0 | 6,46 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VascuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |
| Paikan vetäytyminen | | | | | | | |
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 1 | 0 | 30 | 1,61 | 0 | 6,05 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 1 | 0 | 30 | 1,61 | 0 | 6,05 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 1 | 0 | 1 | 25 | 0 | 85,01 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 1 | 0 | 7 | 6,25 | 0 | 23,02 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|-----|-------|---|-------|
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VasuCel-paikka | 1 | 0 | 28 | 1,72 | 0 | 6,46 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VasuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |
| Tromboembolia | | | | | | | |
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 3 | 1 | 195 | 0,89 | 0 | 2,21 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 3 | 1 | 195 | 0,89 | 0 | 2,21 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 3 | 1 | 166 | 0,84 | 0 | 2,21 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 3 | 1 | 172 | 0,86 | 0 | 2,23 |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VasuCel-paikka | 1 | 0 | 28 | 1,72 | 0 | 6,46 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VasuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |

Suorituskykytulokset käyttöaiheittain

| Käyttöaihe | Laite | Tutkimusten lukumäärä | Tapahtumat | Yhteensä | Osuus (%) | Luottamustarajien alaraja | Luottamustarajien yläraja |
|---|--|-----------------------|------------|----------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| Uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste | | | | | | | |
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 2 | 662 | 0,25 | 0 | 0,63 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 2 | 662 | 0,25 | 0 | 0,63 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 4 | 2 | 662 | 0,25 | 0 | 0,63 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 5 | 2 | 644 | 0,25 | 0 | 0,63 |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VasuCel-paikka | 1 | 1 | 28 | 3,57 | 0 | 10,45 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VasuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |

| Kuolleisuus | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|-----|-------|---|-------|
| Sydämensisäiset viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 6 | 1 | 901 | 0,29 | 0 | 0,65 |
| Väliseinän viat | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 6 | 1 | 901 | 0,29 | 0 | 0,65 |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 7 | 1 | 902 | 0,29 | 0 | 0,65 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka | 7 | 1 | 889 | 0,29 | 0 | 0,64 |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Vaskulaarinen VascuCel-paikka | 1 | 0 | 28 | 1,72 | 0 | 6,46 |
| Ommellinjan tukeminen | Kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka ja vaskulaarinen VascuCel-paikka | 2 | 0 | 3 | 19,42 | 0 | 53,93 |

Seuraavia parametreja pidettiin merkityksellisinä hyöty-riskiprofiilin hyväksyttävyyden määrittämiseksi kliinisen arvioinnin puitteissa.

Turvallisuustavoitteiden määrällisesti ilmaistavat hyväksymiskriteerit ovat seuraavat:

- alaikäiset (< 18-vuotiaat)
 - paikan infektio (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 0,4 % (95 %:n luottamusväli 0–0,91 %)
 - paikan ruptuura (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 0,0 (95 %:n luottamusväli 0–3,48 %)
 - paikan kalkkiutumisen (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 0,0 (95 %:n luottamusväli 0–0,4 %)
 - tromboembolia (≤ 30 päivää leikkauksen jälkeen): 0,0 (95 %:n luottamusväli 0–0,35 %)
- aikuiset (≥ 18-vuotiaat)
 - paikan infektio (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 0,21 % (95 %:n luottamusväli 0–0,49 %)
 - tromboembolia (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 1,42 % (95 %:n luottamusväli 0–3,04 %).

Suorituskykytavoitteiden määrällisesti ilmaistavat hyväksymiskriteerit ovat seuraavat:

- alaikäiset (< 18-vuotiaat)
 - uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 1,69 % (95 %:n luottamusväli 0,59–2,78 %)
 - uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste (>30 päivää leikkauksen jälkeen): 1,57 (95 %:n luottamusväli 1,57–2,58 %)
 - kuolleisuus, johon liittyy poikkeavia tietoja (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 4,7 (95 %:n luottamusväli 0–12,07 %)
 - kuolleisuus ilman poikkeavia tietoja (≤30 päivää leikkauksen jälkeen): 0 (95 %:n luottamusväli 0–3,48 %)

- aikuiset (≥ 18 -vuotiaat)
 - uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste (≤ 30 päivää leikkauksen jälkeen): 1,43 % (95 %:n luottamusväli 0,51–2,36 %)
 - uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste, sisältävät poikkeavia tietoja (> 30 päivää leikkauksen jälkeen): 16,13 % (95 %:n luottamusväli 0–44,13 %)
 - uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssaste, eivät sisällä poikkeavia tietoja (> 30 päivää leikkauksen jälkeen): 1,54 % (95 %:n luottamusväli 0–3,24 %)
 - kuolleisuus (≤ 30 päivää leikkauksen jälkeen): 0,44 (95 %:n luottamusväli 0–0,79 %).

Kardiovaskulaarisen CardioCel-paikan ja vaskulaarisen VasculCel-paikan käytön etuihin kuuluvat pysyvyys, uudistuminen ja kestävyys, kun ne on implantoitu ihmiskudokseen, ja ne vaativat vähemmän uusintatoimenpiteitä. Sekä kardiovaskulaarinen CardioCel-paikka että vaskulaarinen VasculCel-paikka ovat bioyhteesopivia, ja ne sulautuvat vastaanottavaan kudokseen, mihin liittyy solujen ja mikroverisuonten sisäänkasvua ilman herkistymistä, ärsyttävyyttä tai allergeenisuutta. LeTEP-kudostuotteiden aiottu kliininen hyöty saavutettiin, koska kaikki edellä mainitut hyväksymiskriteerit täyttyivät LeTEP-kudostuotteille aiotun käyttötarkoituksen mukaisissa olosuhteissa ja aiotun potilasväestön keskuudessa. Hyväksymiskriteerit laskettiin myös käyttöaiheittain (lisätietoja, ks. **osio** Error! Reference source not found. ja **osio** Error! Reference source not found. **kliinisessä arviointiraportissa**), ja kaikki täyttyivät LeTEP-kudostuotteiden osalta.

Käsillä oleva kliinisessä arvioinnissa vahvistettiin LeTEP-kudostuotteiden hyödyt ja varmistettiin niiden turvallisuus LeMaitren toimittamien kliinisten tietojen ja riskinhallinta-asiakirjojen tarkastelun ja arvioinnin perusteella.

LeTEP-kudostuotteiden käytön etuja verrattuna muihin vastaaviin kardiovaskulaarisiin paikkoihin, kuten muihin naudan perikardiumista valmistettuihin kardiovaskulaarisiin paikkoihin, on käsitelty viimeisimmän kehityksen katsauksessa. Naudan perikardiumista valmistettujen kardiovaskulaaristen paikkojen käyttö on edelleen suosittu ja yleisesti käytetty vaihtoehto, ja sitä pidetään viimeisimmän kehityksen mukaisena hoitomuotona.

Kirjallisuuskatsauksessa kuvattiin seuraavat kliiniset hyödyt:

- korkeampi eloonjäämisaste
- parempi elämänlaatu:
 - terveyden/hyvinvoinnin yleinen parantuminen
 - raskautensaiedon parantuminen
- myöhemmän jatkoleikkauksen tarpeen ehkäiseminen/vähentäminen.

Tässä kliinisessä arvioinnissa LeTEP-kudostuotteita koskevan kirjallisuuden perusteella tunnistetut kliiniset hyödyt vastaavat bioproteettisten perikardiaalipaikkojen viimeisimmän kehityksen mukaisia tavoitteita.

LeTEP-kudostuotteista kerätyissä kliinisissä tiedoissa ei raportoitu erityisiä haittatapahtumia tai laitteen toimintahäiriöitä.

Lopuksi voidaan todeta, kun otetaan huomioon tässä kliinisessä arvioinnissa esitetyt tulokset ja LeTEP-kudostuotteiden lääketieteellisellä alalla vallitseva viimeisimmän kehityksen mukainen tilanne, että LeTEP-kudostuotteiden käyttöön mahdollisesti liittyvien riskien osoitetaan olevan hyväksyttävissä, kun niitä verrataan potilaalle koituihin hyötyihin. Lopuksi voidaan todeta, että LeTEP-kudostuotteiden hyöty-riskiprofiilia pidetään hyväksyttävänä, kun niitä käytetään tarkoitettulla tavalla kohdeväestössään.

Johtopäätökset

Yhteenvetona voidaan todeta, että vaikka vähemmän invasiivisia hoitovaihtoehtoja on saatavilla ja niitä käytetään yleisesti monien sydänsairauksien ja -vikojen korjaamiseen, monille potilaille

avosydänkirurgiset toimenpiteet ovat ensisijainen hoitomuoto. Valinnan tekevät lääkäri(t) ja potilas (tai hänen huoltajansa) anatomian, iän, komplikaatioiden ja muiden sydämen epämuodostumien perusteella. Nykyisissä kliinisissä ohjeissa suositellaan sydän- ja verisuonipaikkojen käyttöä useissa eri käyttöaiheissa. Monissa tapauksissa paikkamateriaalin tyyppistä ei ole erityistä suositusta.

Kaikkien saatavilla olevien sydän- ja verisuonipaikkamateriaalien hyviä ja huonoja puolia on käsitelty edellä. Lisäksi on käsitelty naudan perikardiumista valmistettujen sydän- ja verisuonipaikkojen hyötyjä ja mahdollisia komplikaatioita sydämen väliseinän häiriöiden korjaamisessa.

LeTEP-kudostuotteita on ollut käytettävissä jo yli kymmenen vuoden ajan, ja ne ovat osoittaneet kaikkia sydän- ja verisuonipaikalta edellytettäviä ominaisuuksia. Paikkaa on runsaasti saatavilla, se vaatii vain vähän valmistelua ennen käyttöä, ja se toimii hyvin verrattuna vastaaviin paikkoihin, kun otetaan huomioon naudan perikardiaalikudoksesta valmistettuihin paikkoihin yleisesti liittyvät komplikaatiot, kuten kalkkiutumisen, antigeenisyyden ja kykenemättömyyden korjautumaan, regeneroitumaan ja integroitumaan vastaanottajan elimistöön. Nämä edut johtuvat ainutlaatuisista prosesseista, joita LeTEP-kudostuotteet kokevat kudoksenrakennusprosessin aikana. Vertailulaitteisiin verrattuna LeTEP-kudostuotteet toimivat samankaltaisesti suorituskyvyn, erityisesti uusintaleikkausten esiintyvyyden ja eloonjäämisasteen, suhteen.

v) Meneillään oleva tai suunniteltu markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta

Valmistaja suorittaa tällä hetkellä kohdelaitteelle markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa (PMS) seuraavan menettelyn mukaisesti: SOP28-001. Kohdelaitteelle aiotaan suorittaa markkinoille saattamisen jälkeisiä kliinisiä seurantatoimia (PMCF). Aikomuksena on monivaiheisen lähestymistavan avulla vahvistaa laitetta koskevat suorituskykyväitteet ja varmistaa, että hyöty-riskiprofiili pysyy positiivisena. LeMaitre on suunnitellut/sponsoroinut markkinoille saattamisen jälkeistä kliinistä seurantaa (PMCF) koskevan suunnitelman. PMCF-toimien tavoitteena on kerätä proaktiivisesti kliinistä turvallisuutta ja suorituskykyä koskevia tietoja biologisista CardioCel- ja VascuCel-skaffoldipaikoista, mukaan lukien 1) systemaattinen kirjallisuuskatsaus, johon kerätään kaikki biologisia CardioCel- ja VascuCel-skaffoldipaikkoja ja vastaavia laitteita koskevat julkaistut kliiniset tiedot, ja 2) PMCF-tutkimus, jonka tavoitteena on arvioida biologisten CardioCel- ja VascuCel-skaffoldipaikkojen turvallisuutta ja suorituskykyä enintään vuoden ajan implantoinnin jälkeen, 3) loppukäyttäjäkysely, jonka tarkoituksena on kerätä yleistä käyttäjäpalautetta biologisten CardioCel- ja VascuCel-skaffoldipaikkojen mahdollisten järjestelmällisten väärinkäytösten tai käyttötarkoituksen piiriin kuulumattoman käytön selvittämiseksi, 4) avoin rekisteritutkimus, jonka tarkoituksena on kerätä tietoja biologisten CardioCel- ja VascuCel-skaffoldipaikkojen turvallisuudesta ja suorituskyvystä laitteen koko suunnitellun käyttöajan ajan. Tätä PMCF-suunnitelmaa koskevat lisätiedot löytyvät osiosta 8.1 [viite PMCF037].

6.0 Mahdolliset diagnostiset tai terapeutiset vaihtoehdot:

| Käyttöaihe | | Vaihtoehtoiset hoitomuodot | Turvallisuus- ja suorituskykytulokset | Viitteet |
|------------------------------------|----------------------|----------------------------|--|-----------------------------|
| Sydämensisäiset ja väliseinän viat | Eteisväliseinän vika | Transkatetrinen sulkeminen | Vähentynyt komplikaatioiden esiintyvyyssaste, lyhyempi sairaalassaoloaika ja alhaisempi kokonaiskuolleisuus Läikkäillä potilailla toimintakyvyn ja sydänparametrien paraneminen Laitteen embolisaatio Jäännössunttien suurempi esiintyvyys verrattuna kirurgiseen sulkemiseen | Abaci 2013, Baroutidou 2023 |

| Käyttöaihe | Vaihtoehdot | Turvallisuus- ja suorituskykytulokset | Viitteet | |
|------------|---|--|--|------------------------------|
| | Anterolateraalinen minitorakotomia (ALMT) | Molemmat tekniikat osoittivat vastaavaa turvallisuutta ja tehoa | Lei 2021 | |
| | Mediaaninen sternotomia (MS) | ALMT osoitti nopeampaa toiminnallista toipumista ja parempia kosmeettisia tuloksia. | | |
| | Sulkeminen usealla laitteella (MDC) | Sulkeminen usealla laitteella yhtä turvallinen ja tehokas kuin sulkeminen yhdellä laitteella, eikä komplikaatioiden kokonaisuusintyvyyssasteessa, rytmihäiriöiden esiintyvyydessä tai jäännössunttien esiintyvyyssasteessa ole merkittäviä eroja | Jabbar 2023 | |
| | Sulkeminen yhdellä laitteella (SDC) | | | |
| | Kammioväliseinän vika | Sulkeminen pervalvulaarisella laitteella (PDC) | <p>Korkeat onnistumisprosentit, osoittautuu turvalliseksi ja tehokkaaksi perimembraanisten kammioväliseinän aukkojen (pmVSD) hoidossa</p> <p>Vähentää merkittävien komplikaatioiden todennäköisyyttä verrattuna tavanomaiseen kirurgiseen korjaukseen (CSR)</p> <p>Lyhyempi sairaalassaoloaika, samankaltainen suurten ja pienten komplikaatioiden esiintyvyyssaste kuin CSR:ssä ja pienempi jäännössunttien esiintyvyys</p> <p>Onnistumisprosentti oli korkea sekä aortta- että keuhkoläpän alapuolella olevien kammioväliseinän aukkojen (dcsVSD) kohdalla</p> <p>CSR:ään verrattuna siihen liittyy suurempi aortan regurgitaation riski</p> | Li 2020, Yu 2022, Huang 2020 |
| | | Transkatetrinen sulkeminen | Toimii paremmin kuin mini-invasiivinen sulkeminen ja avosydänkirurginen korjaus leikkauksen, merkittävien komplikaatioiden sekä teho-osastolla ja sairaalassaoloajan pituuden suhteen lasten pmVSD:n kohdalla | Yi 2018 |
| | | Sulkeminen perkutaanisella laitteella | Verrattavissa kirurgiseen sulkemiseen, vähentää merkittävästi verensiirtojen tarvetta ja lyhentää sairaalassaoloaikaa | Saurav 2015 |
| | | Kirurginen sulkeminen | | |
| | | Sulkeminen transtorakaalisella laitteella | <p>Tavanomaiseen avosydänkirurgiaan verrattuna siihen liittyi leikkauksen keston, teho-osastolla olon, sairaalassa olon, verensiirtojen määrän ja leikkauksen jälkeisten rytmihäiriöiden esiintyvyyden väheneminen</p> <p>Tavanomaiseen avosydänkirurgiaan verrattuna siihen liittyi suurempi leikkauksenaikaisten jäännössunttien</p> | Zhou 2017 |

| Käyttöaihe | Vaihtoehdot hoitomuodot | Turvallisuus- ja suorituskykytulokset | Viitteet |
|---------------------------------------|---|---|----------------------|
| | | riski ja alhaisempi onnistumisprosentti Tätä haittaa ei havaittu satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa | |
| Eteiskammio-väliseinän yhteinen aukko | Ensisijainen korjaus | AVSD-tapauksissa, joihin liittyy Fallo't'n tetralogia, ei havaittu merkittävää eroa eloonjäämisen ja uusintatoimenpiteiden esiintyvyyssasteessa vasemman eteiskammion läpän (LAVV) osalta ensisijaisen ja vaiheittaisen korjauksen välillä | Lenko 2018 |
| | Vaiheittainen korjaus | | |
| | Muokattu yksi paikka | Kardiopulmonaalinen ohitus ja puristaminen (cross-clamping) vaativat vähemmän aikaa yhden paikan kohdalla Korjaus yhdellä paikalla on parempi kuin kahdella paikalla korjaus aortan puristamisajan ja kardiopulmonaalisen ohitusajan suhteen potilailla, joilla on täydellinen eteiskammioväliseinän yhteinen aukko Ei merkittävää vaikutusta erilaisiin leikkauksen jälkeisiin tuloksiin, molemmat tekniikat ovat tehokkaita | Loomba 2019, Wu 2020 |
| | Korjaus kahdella paikalla | | |
| Venttiilin ja annuluksen korjaus | Transannulaarinen paikkakorjaus, johon liittyy tai johon ei liity yksipurjeinen läpän rekonstruktio | Yksipurjeisessa ryhmässä huomattiin etuja teho-osastolla olon lyhentymisessä ja leikkauksen yhteydessä tapahtuvan regurgitaation (PR) vähentämisessä Fallo't'n tetralogiapotilailla verrattuna ei-yksipurjeiseen ryhmään Leikkauksen yhteydessä esiintyvässä kuolleisuudessa ei merkittävää eroa yksipurjeisen ja ei-yksipurjeisen ryhmän välillä | Wei 2022 |
| | Huppuläpän korjaus tai korvaaminen | Sekä huppuläpän korjaus että korvaaminen ovat kannattavia kirurgisia lähestymistapoja iskeemisen huppuläpän vuodon hoidossa, ja valintaa näiden kahden välillä olisi pidettävä osana kirurgista valikoimaa, jossa paras tekniikka valitaan potilaasta riippuen ja kirurgin asiantuntemuksen perusteella | Di Mauro 2022 |
| Suurten verisuonten rekonstruktio | Valtimo-laskimokimpu siirre interpositiona | Vähäinen määrä perfuusioon liittyviä komplikaatioita 95,7 %:n onnistumisaste, mikä viittaa siihen, että tämä tekniikka on tehokas verisuonten väliin jäävien aukkojen täyttämiseksi, ja luovuttajan sairastavuus on minimaalinen | Kim 2022 |

| Käyttöaihe | Vaihtoehdot hoitomuodot | Turvallisuus- ja suorituskykytulokset | Viitteet |
|---------------------------------|---|--|------------------------------|
| | Autologinen laskimopaikka | <p>PTFE-paikoilla näytti olevan vähemmän komplikaatioita kuin dacron-siirteillä tarkasteltaessa leikkauksen yhteydessä tapahtuvan aivohaverin ja ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) esiintyvyydestä sekä varhaista ja myöhäistä valtimoiden uutta stenoosia ja okklusiota</p> <p>Naudan perikardiumista tehdyt paikat saattavat vähentää leikkauksen yhteydessä tapahtuvan kuolemaan johtavan aivohaverin, kuoleman ja infektion riskiä verrattuna muihin synteettisiin paikkoihin</p> <p>Naudan perikardiumin tai PTFE:n käyttö näyttää olevan yhteydessä pienempään lyhytaikaisten ja myöhäisten tulosten määrään kaulavaltimon endarterektomian jälkeen</p> <p>Pseudoaneurysman muodostuminen voi olla yleisempää laskimopaikkoja saavilla potilailla verrattuna synteettisiä paikkoja saaviin potilaisiin.</p> <p>Ei merkittävää eroa leikkauksen yhteydessä esiintyvän ja pitkäaikaisen ipsilateraalisen aivohaverin esiintyvyydessä laskimopaikkamateriaaleja ja synteettisiä paikkamateriaaleja saaneiden potilaiden välillä</p> | Orrapin 2021, Lazarides 2021 |
| | Synteettiset paikat (mukaan lukien polytetrafluorieeni, dakron, polyuretaani, polyesteri) | | |
| | Naudan perikardium | | |
| Ääreisverisuonten rekonstruktio | Imukykyisen läpäisevän kalvon (APM) vahvistus | <p>APM:llä on huomattavasti pienempi nitomalinjan vuotojen määrä verrattuna yliompeluun, tiivisteen käyttöön, imukyvyttömiin naudan perikardiaaliliuskoihin tai vahvistuksen puuttumiseen</p> | Gagner 2020 |
| | Yliompelu (ompeleet) | | |
| | Imukyvyttömät naudan perikardiaaliliuskat | | |
| | Kudostiiviste tai fibriniliima | | |
| | Supermikrokirurgia | <p>Kielekkeiden onnistumisaste oli yhteensä 96,6 % (95 %:n luottamusväli 95,2–98,1 %), kielekkeen osittaisen menetyksen kumulatiivinen osuus oli 3,84 % (95 %:n luottamusväli 1,8–5,9 %) ja täydelliseen tai osittaiseen kielekkeen menetykseen johtavien verisuonikomplikaatioiden kokonaisosuus oli 5,93 % (95 %:n luottamusväli 3,5–8,3 %)</p> | Escandón 2022 |

| Käyttöaihe | Vaihtoehtoiset hoitomuodot | Turvallisuus- ja suorituskykytulokset | Viitteet |
|--|---|--|----------|
| Ääreisverisuonten rekonstruktio ja ommellinjan tukeminen | Imukykyisen läpäisevän kalvon (APM) vahvistus | <ul style="list-style-type: none"> APM:llä on huomattavasti pienempi nitomalinjan vuotojen määrä verrattuna yliompeluun, tiivisteiden käyttöön, imukyvyttömiin naudan perikardiaaliliuskoihin tai vahvistuksen puuttumiseen | [60] |
| | Yliompelu (ompeleet) | | |
| | Imukyvyttömät naudan perikardiaaliliuskat | | |
| | Kudostiiviste tai fibriiniliima | | |
| | Supermikrokirurgia | <ul style="list-style-type: none"> Kielekkeiden onnistumisaste oli yhteensä 96,6 % (95 %:n luottamusväli 95,2–98,1 %), kielekkeen osittaisen menetyksen kumulatiivinen osuus oli 3,84 % (95 %:n luottamusväli 1,8–5,9 %) ja täydelliseen tai osittaiseen kielekkeen menetykseen johtavien verisuonikomplikaatioiden kokonaisuus oli 5,93 % (95 %:n luottamusväli 3,5–8,3 %) | [5] |

7.0 Käyttäjien ehdotettu profiili ja koulutus

CardioCel-paikka ja VascuCel-paikka ovat kirurgisia työkaluja, jotka on tarkoitettu sellaisten kokeneiden verisuonikirurgien käyttöön, jotka on koulutettu niiden käyttötarkoituksen mukaisesti toimenpiteisiin.

8.0 Viittaukset sovellettaviin yhdenmukaistettuihin standardeihin ja yhteisiin eritelmiin

| Standardin nimi | Standardin viite: tarkistusvuosi |
|---|----------------------------------|
| Sterilization of medical devices. Requirements for medical devices to be designated "STERILE". Part 2: Requirements for aseptically processed medical devices | EN 556-2:2015 |
| Lääkinnälliset laitteet. Valmistajan toimittamat tiedot | ISO 20417:2021 |
| Cardiovascular implants and extracorporeal systems – Vascular prostheses -- Tubular vascular grafts and vascular patches | ISO 7198:2016 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing | ISO 10993-1:2018 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity | ISO 10993-3:2014 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood | EN ISO 10993-4:2017 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity | ISO 10993-5:2009 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation | EN ISO 10993-6:2016 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity | ISO 10993-10:2013 |
| Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity | ISO 10993-11:2018 |

| | |
|--|--------------------------------|
| Biological evaluation of medical devices Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances | EN ISO 10993-17:2009 |
| Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems | ISO 11607-1:2020 |
| Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes | ISO 11607-2:2020 |
| Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Determination of a population of microorganisms on products | ISO 11737-1:2018 |
| Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process | ISO 11737-2:2020 |
| Lääkinnälliset laitteet – Laadunhallintajärjestelmät – Vaatimukset viranomaismääräyksiä varten | EN ISO 13485:2016/ A11 2022 |
| Sterilization of health care products – Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices | ISO 14160:2020 |
| Lääkinnällisten laitteiden kliiniset tutkimukset – Hyvät kliiniset käytännöt | ISO 14155:2020 |
| Puhdistilat ja puhtaat alueet – Osa 1: Hiukkaspitoisuuden perusteella tehtävä puhtausluokitus | ISO 14644-1:2015 |
| Lääkinnälliset laitteet – Riskinhallinnan soveltaminen lääkitäisiin laitteisiin | EN ISO 14971:2019 |
| Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet – Tuotemerkinnässä ja tuotetiedoissa esitettävät kuvatusannokset – Osa 1: Yleiset vaatimukset | EN ISO 15223-1:2021 |
| Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management | ISO 22442-1:2020 |
| Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 2: Controls on sourcing, collection and handling | ISO 22442-2:2020 |
| Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and TSE agents | EN ISO 22442-3:2007 |

Lähdeluettelo:

1. Mosala Nezhad, Z., et al., Small intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix®) in cardiovascular surgery: a systematic review. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2016. 22(6): s. 839-850.
2. Virani, S.S., et al., Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021. 143(8): s. e254-e743.
3. Martin, G.R., J.B. Anderson ja R.N. Vincent, IMPACT Registry and National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative: contributions to quality in congenital heart disease. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2019. 10(1): s. 72-80.
4. Celermajer, D., et al., Congenital heart disease requires a lifetime continuum of care: a call for a regional registry. 2016, Elsevier. s. 750-754.
5. Prevention, C.f.D.C.a. Data and statistics on congenital heart defects. 2023 [viitattu 22.6.2023].
6. Dolk, H., et al., Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): s. 841-849.
7. Baldacci, S., et al., Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev*, 2018. 42(3-4): s. 1-34.
8. Goldberg, J.F., Long-term Follow-up of “Simple” Lesions—Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defect, and Coarctation of the Aorta. *Congenital Heart Disease*, 2015. 10(5): s. 466-474.
9. Simeone, R.M., et al., Pediatric inpatient hospital resource use for congenital heart defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2014. 100(12): s. 934-943.
10. Malik, M. ja M. Khalid Nuri. Surgical considerations in atrioventricular canal defects. in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
11. Clinic, M. Congenital heart defects in children. 2023 [viitattu 22.6.2023].
12. Alhasser, S., et al., Long term outcomes among adults post transcatheter atrial septal defect closure: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2018. 270: s. 126-132.
13. Pineda, A.M., et al., Percutaneous Closure of Intracardiac Defects in Adults: State of the Art. *Journal of Invasive Cardiology*, 2015. 27(12): s. 561-572.
14. Aparisi, A., et al., Comparison of Figulla Flex® and Amplatzer™ devices for atrial septal defect closure: A meta-analysis. *Cardiol J*, 2020. 27(5): s. 524-532.
15. Chambault, A.L., et al., Transcatheter versus surgical closure of atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Cardiology in the Young*, 2022. 32(1): s. 1-9.
16. Goh, E., et al., Minimally invasive versus transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion (Yhdistynyt kuningaskunta)*, 2022. 37(7): s. 700-710.

17. Lei, Y.Q., et al., Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for the surgical treatment of atrial septal defects: a meta-analysis and systematic review. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2021. 16(1): s. 266.
18. Mylonas, K.S., et al., Minimally Invasive Surgery vs Device Closure for Atrial Septal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(5): s. 853-861.
19. Rigatelli, G., et al., Secundum atrial septal defects transcatheter closure versus surgery in adulthood: A 2000-2020 systematic review and meta-analysis of intrahospital outcomes. *Cardiology in the Young*, 2021. 31(4): s. 541-546.
20. Ghaderian, M., et al., Long-Term Outcome After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2021. 46(3): s. 100595.
21. Oster, M., et al., Interventional Therapy Versus Medical Therapy for Secundum Atrial Septal Defect: A Systematic Review (Part 2) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults with Congenital Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019. 139(14): s. E814-E830.
22. Hong, Z.N., et al., A meta-analysis of periventricular device closure of perimembranous ventricular septal defect. *J Cardiothorac Surg*, 2019. 14(1): s. 119.
23. Weryński, P., et al., Recent achievements in transcatheter closure of ventricular septal defects: A systematic review of literature and a meta-analysis. *Kardiologia Polska*, 2021. 79(2): s. 161-169.
24. Li, D., et al., Comparisons of periventricular device closure, conventional surgical repair, and transcatheter device closure in patients with perimembranous ventricular septal defects: a network meta-analysis. *BMC Surg*, 2020. 20(1): s. 115
25. Yi, K., et al., Comparison of transcatheter closure, mini-invasive closure, and open-heart surgical repair for treatment of perimembranous ventricular septal defects in children: A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized and observational studies. *Medicine (Yhdysvallat)*, 2018. 97(40).
26. Zhou, Y., et al., Effects of transthoracic device closure on ventricular septal defects and reasons for conversion to open-heart surgery: A meta-analysis. *Scientific reports*, 2017. 7(1): s. 12219.
27. Huang, J.S., et al., A meta-analysis of periventricular device closure of doubly committed subarterial ventricular septal defects. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2020. 15(1): s. 28.
28. Lei, Y.Q., et al., Influence of percutaneous catheter intervention for congenital perimembranous ventricular septal defects in children on the cardiac conduction system and associated risk factors: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2022. 17(1): s. 19.
29. Omar, S., et al., Management of post-myocardial infarction ventricular septal defects: A critical assessment. *Journal of Interventional Cardiology*, 2018. 31(6): s. 939-948.
30. Lenko, E., et al., Influence of staged repair and primary repair on outcomes in patients with complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(1): s. 98-105.
31. Loomba, R.S., et al., Modified Single-Patch versus Two-Patch Repair for Atrioventricular Septal Defect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2019. 10(5): s. 616-623.
32. Wu, Y., et al., Surgical Management for Complete Atrioventricular Septal Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Cardiology*, 2020. 41(7): s. 1445-1457.
33. De Martino, A., A.D. Milano, ja U. Bortolotti, Use of Pericardium for Cardiac Reconstruction Procedures in Acquired Heart Diseases-A Comprehensive Review. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2021. 69(1): s. 83-91.
34. Miller, J.R., et al., The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 Expert Consensus Document: Management of infants and neonates with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023. 165(1): s. 221-250.
35. Wei, X., et al., Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *BMC Surg*, 2022. 22(1): s. 18.
36. Di Mauro, M., et al., Mitral valve repair or replacement. How long is this feud to last? *J Card Surg*, 2022. 37(6): s. 1599-1601.
37. Kim, J. ja K.T. Lee, Usefulness of Interposition Arteriovenous Bundle Grafts in Free Flap Surgery: A Case Series and Systematic Review. *Ann Plast Surg*, 2022. 89(4): s. 412-418.
38. Orrapin, S., et al., Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 2(2): s. Cd000071.
39. Lazarides, M.K., et al., Editor's Choice - Network Meta-Analysis of Carotid Endarterectomy Closure Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021. 61(2): s. 181-190.
40. Gagner, M. ja P. Kemmeter, Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc*, 2020. 34(1): s. 396-407.
41. Escandón, J.M., et al., Free flap transfer with supermicrosurgical technique for soft tissue reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Microsurgery*, 2023. 43(2): s. 171-184.
42. Iop, L., et al., Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2018. 10(Suppl 20): s. S2390.
43. Neethling, W.M., K. Puls ja A. Rea, Comparison of physical and biological properties of CardioCel® with commonly used bioscaffolds. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2018. 26(6): s. 985-992.
44. Vahanian, A., et al., 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*, 2022. 43(7): s. 561-632.
45. Lu, Y., et al., Does Quicker Mean Better? Comparison of Rapid Deployment Versus Conventional Aortic Valve Replacement A Meta-Analysis. *International Heart Journal*, 2020. 61(5): s. 951-960.
46. Bouhout, I., et al. Aortic valve interventions in pediatric patients. in *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. Elsevier.
47. Ozaki, S., Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019. 27(4): s. 454.

48. Wiggins, L.M., et al., The utility of aortic valve leaflet reconstruction techniques in children and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020. 159(6): s. 2369-2378.
49. Chivers, S.C., et al., The Ozaki Procedure With CardioCel Patch for Children and Young Adults With Aortic Valve Disease: Preliminary Experience - a Word of Caution. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2019. 10(6): s. 724-730.
50. Kuniyama, T., Annular management during aortic valve repair: a systematic review.
51. General thoracic and cardiovascular surgery, 2016. 64: s. 63-71.
52. Grubb, K.J., Aortic root enlargement during aortic valve replacement: Nicks and Manouguian Techniques. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. 20(3): s. 206-218.
53. Zhang, H., et al., Meta-analysis of two different surgical treatments of ischaemic mitral regurgitation with the same outcome: mitral valve repair vs mitral valve replacement. *Acta Cardiologica*, 2016. 71(5): s. 573-580.
54. Mihos, C.G., et al., A systematic review of mitral valve repair with autologous pericardial leaflet augmentation for rheumatic mitral regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2016. 102(4): s. 1400-1405.
55. Etnel, J.R., et al., Outcome after aortic valve replacement in children: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016. 151(1): s. 143-152. e3.
56. Cao, J.Y., et al., Repair of less than severe tricuspid regurgitation during left-sided valve surgery: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*, 2020. 109(3): p. 950- 958.
57. Naylor, R., et al., Editor's Choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2023. 65(1): s. 7-111.
58. Texakalidis, P., et al., A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2018. 68(4): s. 1241-1256.e1.
59. Huizing, E., et al., A systematic review of patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*, 2019. 69(6): s. 1962-1974. e4.
60. Demirel, S., et al., Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(3): s. 868-882.
61. Sepehrpour, A.H., et al., Pediatric applications of surgical patch angioplasty of the main coronary trunks. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2014. 5(2): s. 283-290.
62. Li, D., et al., Modified single-patch technique versus two-patch technique for the repair of complete atrioventricular septal defect: a meta- analysis. *Pediatric Cardiology*, 2017. 38: s. 1456-1464.
63. Serna Santos, J., et al., Hybrid Revascularization for Extensive Iliofemoral Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*, 2023. 88: s. 90-99.
64. Aramendi, J.I., et al., Partial Hammock Valve: Surgical Repair and Long-Term Follow-Up in 23 Patients. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(6): s. 1854-1859.
65. Parker, M.H., et al., A novel technique using long segment patch angioplasty maturation to increase the maturation rate of arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*, 2021. 74(1): s. 230-236.
66. Léonore, F.T., et al., Short- and Long-Term Outcomes Following Biological Pericardium Patches Versus Prosthetic Patches for Carotid Endarterectomy: A Retrospective Bicentric Study. *Annals of Vascular Surgery*, 2021. 72: s. 66-71.
67. Liesker, D.J., et al., Patch angioplasty during carotid endarterectomy using different materials has similar clinical outcomes. *Journal of Vascular Surgery*, 2023. 77(2): s. 559-566.e1.
68. Ahn, J.S., et al., Outcomes of vein reconstruction using bovine pericardial patch. *Vascular*, 2023. 31(2): s. 292-297.
69. Huang-Lee, L.L., D.T. Cheung ja M.E. Nimni, Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *Journal of biomedical materials research*, 1990. 24(9): s. 1185-1201.
70. Kalejs, M., et al., St Jude Epic heart valve bioprostheses versus native human and porcine aortic valves–comparison of mechanical properties. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2009. 8(5): s. 553-556.
71. Yaliniz, H., et al., Short-and mid-term results of xenograft–bovine pericardial patch in the repair of intracardiac defects: final results of a single-centre study. *Cardiology in the Young*, 2014. 24(3): s. 510-514.
72. Neethling, W.M., PC206 Transdifferentiation and Remodeling of a Tissue- Engineered Collagen Scaffold in the Ovine Carotid Model: An Experimental Pilot Study. *Journal of Vascular Surgery*, 2017. 65(6): s. 195S.
73. Neethling, W., et al., Enhanced biostability and biocompatibility of decellularized bovine pericardium, crosslinked with an ultra-low concentration monomeric aldehyde and treated with ADAPT. *The Journal of Heart Valve Disease*, 2008. 17(4): s. 456-63; keskustelu 464.
74. Neethling, W., R. Glancy ja A.J. Hodge, Mitigation of calcification and cytotoxicity of a glutaraldehyde-preserved bovine pericardial matrix: improved biocompatibility after extended implantation in the subcutaneous rat model. *The Journal of heart valve disease*, 2010. 19(6): s. 778-785.
75. Brizard, C.P., et al., New engineering treatment of bovine pericardium confers outstanding resistance to calcification in mitral and pulmonary implantations in juvenile sheep model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014. 148(6): s. 3194-3201.
76. Neethling, W., et al., Biostability, durability and calcification of cryopreserved human pericardium after rapid glutaraldehyde-stabilization versus multistep ADAPT® treatment in a subcutaneous rat model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014. 45(4): s. e110- e117.
77. Neethling, W.M., et al., Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel® patch. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2013. 17(4): s. 698-702.
78. Neethling, W., et al., Performance of the ADAPT-treated CardioCel® scaffold in pediatric patients with congenital cardiac anomalies: medium to long-term outcomes. *Frontiers in pediatrics*, 2020. 8: s. 198.
79. Strange, G., et al., An evaluation of Admedus' tissue engineering process-treated (ADAPT) bovine pericardium patch (CardioCel) for the repair of cardiac and vascular defects. *Expert Review of Medical Devices*, 2015. 12(2): s. 135-141.
80. Bell, D., et al., Multicenter Experience With 500 CardioCel Implants Used for the Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg*, 2019. 108(6): s. 1883-1888.

81. Bell, D., et al., Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel®) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019. 28(2): s. 284-290.
82. Nordmeyer, S., et al., Results of aortic valve repair using decellularized bovine pericardium in congenital surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 54(6): s. 986-992.
83. Pavy, C., et al., Initial 2-year results of CardioCel® patch implantation in children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 26(3): s. 448-453.
84. Tomšič, A., et al., Initial Experience and Early Results of Mitral Valve Repair With CardioCel Pericardial Patch. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(4): s. 1241-1244.
85. Cua, C.L., et al., Echocardiographic changes in patients with a cylinder mitral valve replacement: Preliminary analysis. *Echocardiography*, 2021. 38(8): s. 1210-1217.
86. van Beynum, I.M., et al., Reconstruction of the Aortic Arch in Neonates and Infants: The Importance of Patch Material. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2021. 12(4): s. 487-491.
87. Patukale, A.A., et al., Performance of CardioCel in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2023. 14(2): s. 211-219.
88. Deutsch, O., et al., Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020. 30(1): s. 64-73.
89. Nordmeyer, S., et al., ADAPT-treated pericardium for aortic valve reconstruction in congenital heart disease: histological analysis of a series of human explants. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019. 56(6): s. 1170-1177.

9.0 Versiohistoria

| SSCP-versionumero | Julkaisupäivämäärä | Muutoksen kuvaus | Ilmoitetun laitoksen validoima versio |
|-------------------|--------------------|--|---|
| Ei toimitettu | 27.6.2023 | Alkuperäinen julkaisu | <input type="checkbox"/> Kyllä Validointikieli: englanti (koskee vain luokan IIa tai joitakin implantoitavia luokan IIb laitteita (MDR, artikla 52 (4), 2. kappale), joiden SSCP:tä ilmoitettu laitos ei ole vielä validoinut) <input type="checkbox"/> Ei |
| A | 30.5.2024 | Päivitykset ilmoitetun laitoksen palautteen perusteella, ommellinjan tukeminen poistettu, potilasväestö päivitetty | <input checked="" type="checkbox"/> Kyllä Validointikieli: englanti (koskee vain luokan IIa tai joitakin implantoitavia luokan IIb laitteita (MDR, artikla 52 (4), 2. kappale), joiden SSCP:tä ilmoitettu laitos ei ole vielä validoinut) <input type="checkbox"/> Ei |
| B | 27.2.2025 | Ommellinjan tukeminen lisätty takaisin VasuCeliin | <input type="checkbox"/> Kyllä Validointikieli: englanti (koskee vain luokan IIa tai joitakin implantoitavia luokan IIb laitteita (MDR, artikla 52 (4), 2. kappale), joiden SSCP:tä ilmoitettu laitos ei ole vielä validoinut) <input checked="" type="checkbox"/> Ei; korjaukset tehtiin, jotta ne vastaisivat kansalliselle ilmoitetulle laitokselle toimitettua käyttöohjetta |

10. Potilastiedot

Potilaille tarkoitettu yhteenveto laitteen turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä on annettu alla.

Tämä yhteenveto turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP) on tarkoitettu tarjoamaan julkinen pääsy laitteen turvallisuuteen ja kliiniseen suorituskyvyyteen liittyviin tärkeisiin seikkoihin. Alla olevat tiedot on tarkoitettu potilaille tai maallikoille. Terveydenhuollon tarjoajallasi on laajempi yhteenveto turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä.

SSCP:tä ei ole tarkoitettu antamaan yleisiä neuvoja sairauden hoitoon. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos sinulla on kysyttävää sairaudestasi tai laitteen käytöstä tilanteessasi. SSCP:tä ei ole tarkoitettu korvaamaan implanttikorttia tai käyttöohjeita lähteenä laitteen turvallista käyttöä koskeville tiedoille.

1. Laitteen yleistiedot

a. Laitteen kaupan nimi

- i. CardioCel-paikka (sydän-) ja VascuCel-paikka (verisuoni-)

b. Tuottaja; nimi ja osoite

- i. LeMaitre Vascular, Inc. 63 Second Avenue, Burlington, MA 01803

c. Yksilöllinen laitemallin tunniste (Basic UDI-DI)

- i. CardioCel 08406631CardioCelUW
- ii. VascuCel 08406631VascuCelGM

d. Laitteen ensimmäisen CE-merkinnän myöntämisvuosi

- i. CE-merkintä vuonna 2013 CardioCelille ja vuonna 2019 VascuCelille.

2. Laitteen käyttötarkoitus

a. Käyttötarkoitus

- i. CardioCel-paikka on tarkoitettu käytettäväksi sydän- ja verisuonivikojen paikkana. Paikkamateriaali on pysyvä implantti, jota käytetään vaurioituneiden valtimoiden tai sydänkudoksen korjaamiseen.
- ii. Verisuonipaikka on tarkoitettu käytettäväksi paikkana verisuonten korjauksessa ja nitomalinjojen vahvistuksessa. Paikkamateriaali on pysyvä implantti, jota käytetään vaurioituneiden valtimoiden korjaamiseen.

b. Käyttöaiheet ja kohdepotilasryhmät

- i. Sydänpaikkaa käytetään sydämen ja verisuonten korjaukseen.
- ii. Verisuonipaikka on käyttöaiheinen paikkamateriaalina tukkeutuneiden valtimoiden hoidossa, heikentyneiden valtimoiden korjauksessa, verisuonten korjauksessa dialyysihoidon yhteydessä ja nitomalinjojen vahvistuksessa.
- iii. Potilasryhmät:

Sydänpaikan tarkoitettu kohdeväestö ovat kaikki potilaat sukupuolesta, iästä ja etnisestä alkuperästä riippumatta, jotka tarvitsevat pysyvän implantin sydämen epämuodostumien korjaamiseksi. Tämän laitteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Verisuonipaikan tarkoitettu kohdeväestö ovat kaikki potilaat sukupuolesta, iästä tai etnisestä alkuperästä riippumatta, jotka tarvitsevat verisuonten korjausta. Tämän laitteen käytöstä raskaana olevilla naisilla tai lapsilla ei ole tietoa. Kirurgi päättää, käytetäänkö sitä näihin väestöihin kuuluvilla potilailla.

- c. **Ei saa käyttää:** henkilöille, joiden tiedetään olevan allergisia lehmille.

3. Laitteen kuvaus

a. Laitteen kuvaus ja potilaan kudoksiin koskettavat materiaalit/aineet

- i. Paikat valmistetaan lehmien sydännestepusseista, jotka käsitellään LeTEP-kudoskäsittelytekniikalla. Laitteet ovat steriilejä, luonnonvalkoisia, kosteita, valmiiksi leikattuja, litteitä soluttoman kollageenin arkkeja, jotka toimitetaan steriileinä ja suljetaan ilmaa ja kosteutta läpäisemättömään säiliöön. Paikkoja toimitetaan eri kokoisina.

b. Tietoa laitteessa mahdollisesti käytettävistä lääkeaineista

- i. Ei sovellettavissa

c. Kuvaus siitä, miten laite saavuttaa tarkoitetun toimintatapansa

- i. Säännösten mukaan siirre saavuttaa vaikutuksensa ilman lääkeaineita. Se saavuttaa tavoitteen toimimalla fyysisenä esteenä.

d. Mahdollisten lisävarusteiden kuvaus

- i. Ei sovellettavissa

4. Riskit ja varoitukset

Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos uskot kokevasi laitteeseen tai sen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia tai jos olet huolissasi riskeistä. Tätä asiakirjaa ei ole tarkoitettu korvaamaan keskustelua terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

| Mahdolliset laitteeseen liittyvät häiritsevät tapahtumat | Vakavuus | Esiintyvyys | RPN |
|---|----------|-------------|-----|
| Avatun valtimon kaventuminen uudelleen (restenoosi) | 7 | 2 | 14 |
| Hengenvaarallinen tulehdus sydänlokeroiden ja -läppien sisäpinoilla (infektiivinen endokardiitti) | 8 | 2 | 16 |
| Ylimääräisen kalsiumin kertyminen (kalkkeutuminen) | 8 | 2 | 16 |
| Repeytyneet punasolut (hemolyyysi) | 7 | 2 | 14 |
| Verihyytymät laskimoissa (tromboembolia) | 7 | 2 | 14 |
| Tulehdus | 6 | 1 | 6 |
| Implanttien heikentyminen (rappeutuminen) | 7 | 2 | 14 |
| Kliinisesti merkittävän sidekudoksen muodostuminen | 8 | 2 | 16 |
| Infektio | 8 | 2 | 16 |
| Verihyytymä laskimossa (tromboosi) | 7 | 2 | 14 |
| Siirteen laajentuminen (dilatatio) | 7 | 1 | 7 |
| Sydänkohtaus (sydäninfarkti) | 9 | 2 | 18 |
| Verenvuoto | 8 | 2 | 16 |
| Aivohaveri | 9 | 1 | 16 |
| Kuolema | 10 | 1 | 10 |

| Mahdolliset toimenpiteeseen liittyvät häiritsevät tapahtumat | Vakavuus | Esiintyvyys | RPN |
|---|----------|-------------|-----|
| Putkimaisten rakenteiden kaventuma (stenoosi) | 7 | 4 | 28 |
| Virtauksen tukkeutuminen | 7 | 4 | 28 |
| Sydämen pumppauksen heikentyminen sitä ympäröivän pussin paksuuntumisesta johtuen (sydänpussikiinnikkeet) | 8 | 2 | 16 |
| Verisuonen seinämän vaurio, joka johtaa vuotoon (pseudoaneurysman muodostuminen) | 8 | 1 | 8 |
| Paikan repeytyminen | 10 | 1 | 10 |

- **Mahdollisten riskien hallinta**
 - Analyysissä on todettu, että hyödyt ovat mahdollisia jäännösriskejä suurempia ja että riskejä on pienennetty niin paljon kuin mahdollista.
- **Jäljelle jäävät riskit ja ei-toivottavat vaikutukset**
 - Tarkista laitteen käyttöohjeesta tai hoitohenkilöstöltä.
- **Varoitukset ja varotoimet**
 1. Uusi laiteesi on vierasesine, ja siksi sitä on tarkkailtava huolellisesti. Täydellinen toipuminen voi kestää 6–8 viikkoa.
 2. Asennuksen jälkeen implanttialue voi olla turvonnut ja arka jopa viikon ajan.
 3. Tarkkaile, ilmeneekö uutta punoitusta tai arkuutta.
 4. Tarkkaile, avautuvatko leikkausviillot.
 5. Tarkkaile, ilmeneekö tunnottomuutta, kihelmöintiä tai kipua.

HUOMAUTUS: jos koet yllä kohdassa 3, 4 tai 5 mainittuja oireita, ota yhteyttä laitteen tarjoajaan.

6. Paikkaa ei saa puhkaista eikä käsitellä.
7. Jos paikka implantoitiin jalkaan, raajan turvotus on odotettavaa verenkierron lisääntymisen vuoksi. Nosta tai liikuta raajaa laitteen tarjoajan ohjeiden mukaisesti.
8. On suositeltavaa, että leikkauskohta pidetään peitettynä ensimmäisen viikon ajan ihon ja viiltojen suojaamiseksi. (Noudata laitteen tarjoajan antamia ohjeita.)
9. Pidä siteet tai haavan peitteet paikoillaan laitteen tarjoajan ohjeiden mukaisesti.
10. Jos leikkausviiltojen poikki on laitettu kirurgista teippiä tai liimanauhoja, käytä löysiä vaatteita, jotka eivät hankaa viiltoja. Kirurginen teippi tai liimanauhat kiertyvät ja putoavat itsestään viikon kuluttua.
11. Voit käydä suihkussa tai päästää viillot kastumaan, kun laitteen tarjoaja on niin neuvonut. ÄLÄ liota tai hankaa leikkausviiltoja äläkä anna suihkun osua suoraan niihin.
12. ÄLÄ liota kylpyammeessa, porealtaassa tai uima-altaassa. Kysy laitteen tarjoajalta, milloin voit aloittaa nämä toimet uudelleen.
13. Laitteen tarjoaja kertoo, kuinka usein haavan peite on vaihdettava ja milloin voit lopettaa sen käytön. Pidä viillot kuivina. Jos viilto ulottuu nivusiin, pidä viillon päällä kuivaa sideharsoa, jotta se pysyy kuivana.
14. Puhdista viillot saippualla ja vedellä joka päivä, kun laitteen tarjoaja on niin neuvonut. Tarkkaile huolellisesti, ilmeneekö muutoksia. Taputtele varovasti kuivaksi.
15. ÄLÄ laita voidetta tai yrttilääkettä leikkausviiltojen päälle keskustelematta ensin laitteen tarjoajan kanssa.
16. Keskustele laitteen tarjoajan kanssa reseptilääkkeiden tai ilman reseptiä saatavien lääkkeiden ottamisesta leikkauksen jälkeen.

Yhteenveto kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta

a. Laitteen kliininen tausta

Paikat kuuluvat luokkaan III, ne ovat kaikki saatavilla Yhdysvaltojen markkinoilla, ne ovat saaneet CE-merkinnän, ja niitä on markkinoitu Euroopassa CardioCelin osalta vuodesta 2013 alkaen ja VasuCelin osalta vuodesta 2019 alkaen. Paikoissa ei käytetä uutta teknologiaa. Laitetyyppejä on käytetty useita vuosia sydän- ja verisuonikirurgian alalla. Laitteeseen ei ole tehty kliinisesti merkittäviä muutoksia Yhdysvaltojen hyväksynnän ja CE-merkinnän jälkeen.

b. CE-merkintää tukeva kliininen näyttö

CardioCel-laitteelle myönnettiin ensimmäinen CE-merkintä vuonna 2013 ja VasuCel-laitteelle vuonna 2019. Tutkimuksia suoritettiin sen varmistamiseksi, että siirteet olivat turvallisia ja tehokkaita. Lisätietoja on käyttöohjeissa.

c. Turvallisuus

Meneillään on siirrettä koskevia kliinisiä tutkimuksia, joilla vahvistetaan sen turvallisuus ja suorituskky koko odotetun käyttöiän ajan ennakoivan ja jatkuvan tiedonkeruun avulla.

d. Mahdolliset vaihtoehdot

Vaihtoehtoisia hoitomuotoja harkittaessa on suositeltavaa ottaa yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, joka voi ottaa huomioon henkilökohtaisen tilanteesi.

e. Käyttäjien ehdotettu koulutus

Tämä laite on tarkoitettu kirurgien käyttöön. Leikkauksen monimutkaisuus huomioon ottaen kirurgin vastuulle jätetään päätöksen tekeminen oikeasta leikkausmenetelmästä ja siirretyypistä sekä ennen leikkausta, sen aikana ja sen jälkeen käytettävästä hoidosta.