



SoloGrip® III Handpiece
DELIVERY SYSTEM

Part of the CardioGenesis TMR Holmium:YAG Laser System

Catalog Number HP-SG3

INSTRUCTIONS FOR USE

- Caution:** Rx only. United States Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician (applies to U.S. sales only). United States federal law further restricts the use of this device to practitioners who have been trained in laser heart surgery including laser operation.
- Caution:** Use of this device is restricted to patients who have signed a procedure-specific consent form to ensure that the risks associated with TMR have been fully explained and understood (United States only).

IMPORTANT!

- The SoloGrip III Handpiece is a fragile surgical instrument. Use caution when removing contents from package and during use. Excessive stress or tension on the optical fiber contained in the handpiece may result in device damage or malfunction.
- Always place the laser console near the sterile field. Position the white fiber coupler near the operative site to minimize tension on the fiber when the handpiece is in use.
- Do not bend the optical fiber at sharp angles. If breaks or fractures appear in the optical fiber, immediately discontinue use and replace with a new handpiece.
- Each SoloGrip III Handpiece is supplied sterile for single use only. Do not reuse or resterilize. Any attempt to clean and resterilize can damage the fiberoptic.
- Inspect sealed, sterile package before opening. Product is sterile only in unopened, undamaged package. If package is opened or damaged, or if seal is broken, contents may not be sterile and may cause infection in the patient.

CE0088

STERILE EO = Sterilized Using Ethylene Oxide

= Do Not Re-Use

= Caution

= Do Not Use If Package is Damaged

= Not Made With Natural Rubber Latex

= Consult Instructions For Use

= Do Not Resterilize

= Non-Pyrogenic

RxONLY

1. DEVICE DESCRIPTION

The CardioGenesis TMR Holmium:YAG Laser System (CardioGenesis Laser System) is composed of a CardioGenesis Holmium:YAG laser console and a Handpiece Delivery System. The laser radiation emitted from this system has a wavelength of approximately 2.1 microns, which is in the mid-infrared (invisible) range of the electromagnetic spectrum. Water is the target absorber for this laser wavelength. This laser emits 200 microsecond laser radiation pulses at a 5 Hertz pulse repetition rate. The system limits nominal maximum average power to 7 watts (1.4 Joules/pulse). These pulses are not synchronized with the cardiac cycle, and there is no visible aiming beam.

The laser energy is delivered to the target tissue via the optical fiber with a diameter of approximately 1 mm. The optical fiber is integrated into the SoloGrip III Handpiece, which provides single-handed control of the optical fiber.

2. INDICATIONS FOR USE

Transmyocardial revascularization (TMR) with the CardioGenesis Laser System is indicated for treatment of stable patients with angina (Canadian Cardiovascular Society Class 4) refractory to medical treatment and secondary to objectively demonstrated coronary artery atherosclerosis and with a region of the myocardium with reversible ischemia not amenable to direct coronary revascularization.

3. CONTRAINDICATIONS

No contraindications known.

4. WARNING AND PRECAUTIONS

- Patients who were unstable (defined as unweanable from intravenous anti-anginal medications) experienced 11% (16/150) peri-operative mortality (surgery + 30 days) compared to 5% (7/132) in patients who did not require intravenous anti-anginal medications.
- In the Post Approval Study of 358 patients treated with either the SoloGrip III or PEARL 5.0 Handpiece, patients with ejection fractions $\leq 30\%$ were at higher risk of death compared to patients with ejection fractions $>30\%$.
- Do not treat the myocardium in the area of a left ventricular mural thrombus because of potential for the creation of emboli.

4.1 Explosions or Fire Hazard – Do not operate the laser in the presence of flammable substances, including gases, anesthetics, cleaning agents, combustible materials, or other volatile substances.

- Combustible or flammable materials (e.g., surgical drapes, gowns or gauze) in the surgical field may be ignited by laser radiation unless they are kept wet or moistened.
- Surround the surgical field with wet towels or wet gauze.
- Modify all other flammable materials to make them fire-retardant (e.g., flame resistant surgical drapes and gowns). Minimize oxygen exposure as oxygen increases the combustibility of materials exposed to the laser radiation.
- The SoloGrip III Handpiece may only be used with the CardioGenesis laser console.

4.2 Laser Radiation – The laser is classified as a Class IV laser product as defined in the Code of Federal Regulations, 21 CFR Section 1040.10(b)(11).

- Avoid exposure to laser radiation at all times during the installation and operation of this laser as direct or reflected radiation may damage skin or eyes.
- DO NOT LOOK DIRECTLY INTO THE Holmium:YAG BEAM as it can cause permanent ocular damage.
- Protect the patient's eyes by covering them with wet gauze or protective eyewear.
- All operating room personnel must wear protective eyewear with a minimum optical density of 3 at a wavelength of 2.1 μm when the laser is in use.

4.3 Physician Training

The CardioGenesis Laser System should only be used by properly trained surgeons.

Each SoloGrip III Handpiece is a fragile surgical instrument. Use caution when removing contents from packaging and during use. Excessive stress or tension on the optical fiber contained in the handpiece may result in device damage or malfunction.

4.4 Handling and Sterilization of the SoloGrip III Handpiece

- Inspect sealed, sterile package before opening. Product is sterile only in unopened, undamaged package. If package is opened or damaged, or if seal is broken, contents may not be sterile and may cause infection in the patient. Do not use product after "use by date" on the package.

- The SoloGrip III Handpiece is sterilized with EO gas and is intended **for single use only. Do not resterilize or reuse. Any attempt to clean and resterilize can damage the fiberoptic.** Resterilization may adversely affect proper mechanical function which could result in patient injury.
- Always place the laser console near the sterile field. Position the white fiber coupler near the operative site to minimize tension on the fiber when the handpiece is in use.
- Do not bend the optical fiber at sharp angles. If breaks or fractures appear in the optical fiber, discontinue use and replace with a new handpiece.

Biohazard – After use, handle and dispose of the SoloGrip III Handpiece as appropriate for a biohazard.

4.5 Precautions During TMR

- Avoid fluid loading the patient immediately prior to or during the TMR procedure, since fluid loading was associated with higher mortality in the clinical studies.
- The operator should pause 1/2-2 minutes between the creation of every 2-5 TMR channels since pauses may reduce the likelihood of ventricular arrhythmias following treatment.
- TMR treatment should be limited to the lower 2/3 of the left ventricle to avoid the mitral valve and disruption of the conduction system near the AV groove.
- A typical application of the device creates the lowest number of TMR channels yielding a density of 1 TMR channel/cm² in ischemic myocardium. The benefits of creating larger numbers of channels (> 40), either to treat broader areas of ischemia or to achieve a higher channel density, should be weighed against the potential risks of adverse events for each patient. In one IDE study of PEARL 5.0 & PEARL 8.0 Handpieces, 3 deaths occurred in 70 patients (4.3%). All 3 patients received 50 TMR channels. When all SoloGrip III Post Approval Study data were evaluated along with the PEARL 5.0 & PEARL 8.0 IDE data, patients with >40 TMR channels had a mortality of 6.0% compared to mortality of 1.7% for patients with ≤ 40 channels.
- The surgeon should have a defibrillator readily available throughout the surgical procedure.
- If the patient experiences ventricular fibrillation during the procedure, discontinue the procedure and treat the arrhythmia as appropriate.
- Patients receiving less reversible anti-coagulant therapy (e.g., Plavix®) should be changed to heparin at least 5 days prior to the procedure so that anti-coagulation can be more readily reversed.
- Patients should be weaned from antiplatelet therapy (e.g., Plavix) for at least 5 days prior to undergoing the TMR procedure.
- Anti-arrhythmic drugs should be considered for the immediate post-operative period to reduce the potential for arrhythmias.

5. ADVERSE EFFECTS

5.1 Observed Adverse Events

The randomized trial of TMR using the CardioGenesis Laser System with the SoloGrip III Handpiece versus medical management (MM) involved 275 patients who were followed for 204 patient-years.

There was one intraoperative death in the TMR group, which occurred in a patient who did not receive TMR – the patient developed ventricular fibrillation which could not be converted during the preparation of the heart for TMR. Within 30 days of TMR, five other patients died of cardiac causes and one died of pulmonary causes. In the MM group, two patients died within 30 days of enrollment in the study, both due to cardiac causes. During 12 month follow-up, an additional nine patients in the TMR group died (six due to cardiac causes, one each due to renal causes, multi-system organ failure and sudden death), and an additional five patients died in the MM group (all due to cardiac causes).

Adverse events were reviewed by an independent, masked Data and Safety Monitoring Board (**Table 1**).

5.2 Potential Adverse Events

Adverse events potentially associated with the use of TMR include (in alphabetical order):

- | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| • Accidental Laser Hit | • Conduction Pathway Injury | • Mitral Valve Damage |
| • Acute Myocardial Infarction | • Congestive Heart Failure | • Pulmonary Complications |
| • Arrhythmia | • Death | • Unstable Angina |
| • Cerebrovascular Accident | | |

**Table 1: Percent and Number of Patients (n) with Adverse Events from the Pivotal Trial
TMR with SoloGrip III Handpiece versus Medical Management**

All patients in the randomized trial (n=275).

Recorded from 1996-1998.

Includes all adverse events, both related and unrelated to TMR, sorted alphabetically.

Adverse Event	TMR (n=132)		MM (n=143)	
	Early (0 to 30 days) % # events	Total (0 days to 1 year) % # events	Early (0 to 30 days) % # events	Total (0 days to 1 year) % # events
Any Adverse Event	39% (51)	55% (72)	22% (31)	56% (80)
Anginal/Chest Pain Requiring Re-hospitalization	2.3% (3)	17% (22)	16% (23)	44% (63)
Arrhythmia, Atrial	9.8% (13)	11% (14)	0.7% (1)	0.7% (1)
Arrhythmia, Operative Ventricular Fibrillation (Op VF)	8.3% (11)	N/A	N/A	N/A
Arrhythmia, Other Ventricular Arrhythmia	12% (16)	13% (17)	0% (0)	0% (0)
Congestive Heart Failure	3.8% (5)	5.3% (7)	1.4% (2)	4.2% (6)
Death (all causes)	5.3% (7)	13% ^a	1.6% (2)	8.6% ^a
Dyspnea	0% (0)	0% (0)	1.4% (2)	8.4% (12)
Hypotension	9.8% (13)	11% (14)	0% (0)	0% (0)
Myocardial Infarction				
Q Wave MI	0.8% (1)	1.7% ^a	0.8% (1)	3.8% ^a
Non Q Wave MI	4.5% (6)	12% ^a	0.8% (1)	6.7% ^a
Pleural Effusion	0% (0)	2.3% (3)	0% (0)	0% (0)
Respiratory Insufficiency	3.0% (4)	3.0% (4)	0% (0)	0% (0)
Systemic Infection	1.5% (2)	1.5% (2)	0% (0)	0% (0)
Transfusion Required				
Due to Blood Loss From TMR	0% (0)	N/A	N/A	N/A
Due to Other Reasons	1.5% ^b (2)	1.5% (2)	0% (0)	0% (0)
Unstable Requiring I.V. Anti-Anginals	1.5% (2)	17% (22)	19% (27)	48% (68)

The following events were reported only once in the patients treated with TMR: allergic reaction, grand mal seizure, hemothorax, cardiomyopathy, pericarditis, peripheral edema, pneumothorax, pulmonary embolus.

The following events were reported only once in the patients treated with MM: cardiogenic shock, dehydration, pneumonia.

^a Kaplan-Meier estimate.

^b One due to GI bleed and one due to pre-existing anemia.

Note: Some patients experienced more than one adverse event.

**Table 2: Principal Safety and Effectiveness Results at 12 m from the Pivotal Trial
TMR with SoloGrip III Handpiece versus Medical Management**

All patients in the Randomized Trial (n=275).
Recorded from 1996-1998.

	TMR (n=132)	MM (n=143)	Difference (TMR-MM) [CI]^a
Angina Improvement ^b	76% (58/76)	32% (16/50)	44%* [28%, 60%]
Thallium Scan Results ^c (n=61)			
Mean $\pm$ SD Δ Extent Ischemia %	-0.9 $\pm$ 9.4	-0.6 $\pm$ 10.8	-0.3 [-5.0, 5.6]
Mean $\pm$ SD Δ Extent Rest Defects %	1.6 $\pm$ 12.5	2.2 $\pm$ 11.8	-0.6 [-5.9, 7.1]
Freedom From All Cause Mortality			
30 Day Survival	95%	98%	3.7% [-1%, 8%]
Survival	87% ^d	91% ^d	4.9% [-2.5%, 12.3]
Event Free Survival ^e	55% ^d	31% ^d	24%* [12%, 35%]
Freedom From Treatment Failure ^f	74% ^d	48% ^d	26%* [16%, 38%]
Freedom From Hospitalization for Cardiac Causes	61% ^d	33% ^d	28%* [17%, 39%]
Medication Use			
Decrease in Calcium Channel Blockers (% Pts)	56%	24%	32%* [14%, 50%]
Decrease in Beta Blockers (% Pts)	39%	17%	22%* [6%, 39%]
Decrease in Nitrates (% Pts)	39%	24%	15% [-2%, 31%]
Quality of Life (DASI Score) ^g	21 $\pm$ 14	12 $\pm$ 11	9* [3.1, 14.9]
Exercise Treadmill Tests			
Total Exercise Time (min.)	7.9 $\pm$ 4.5	6.2 $\pm$ 5.6	1.7 [-0.6, 4.0]
Total Workload (METS)	5.0 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 0.8	1.1* [0.0, 2.1]

*= $p < 0.05$ P value calculated using Fisher's exact test, 2-sided for proportions, Student's t-test, 2-sided for continuous variables, or log rank test for Kaplan-Meier estimates.

^aCI = 95% confidence interval by normal approximation.

^bAngina Improvement: Improvement in angina symptoms from baseline to 12 months by (2) Canadian Cardiovascular Society Classes in patients who were available at 12 month follow-up.

^cThallium Scans: A negative value indicates an improvement in a parameter. A positive value indicates a worsening.

^dKaplan-Meier estimate.

^eEvent Free Survival: Freedom from death, Q-wave MI, hospitalization for cardiac causes, CABG or percutaneous intervention.

^fTreatment Failure: Death, Q-wave MI, 2 cardiac hospitalizations within 3 months, 3 cardiac hospitalizations within 1 year, or unweanable from IV anti-anginal medications for at least 48 hours after at least two attempts at weaning.

^gDASI: Duke Activity Status Index for quality of life. A higher score indicates a better quality of life.

6. CLINICAL STUDIES

TMR VERSUS MEDICAL MANAGEMENT (MM)

Purpose: The purpose of this study was to compare TMR to MM. TMR was performed using the SoloGrip III Handpiece. **Primary outcome measures** were angina improvement, mortality, event-free survival, treatment failure, changes in perfusion as measured by thallium scans, and frequency of cardiac rehospitalizations.

Design and Patients: This multi-center, prospective, randomized, controlled trial was conducted at 18 U.S. centers. In the original study plan, 160 patients were enrolled between March 1996 and February 1997; 74 to TMR and 86 to MM. All 160 patients have reached one-year follow-up. Between February 1997 and July 30, 1998, an additional 115 patients (58 TMR, 57 MM) were enrolled in the study. Thus, a total of 275 patients were enrolled in the study through July 30, 1998; 132 were randomized to TMR and 143 were randomized to MM. Baseline characteristics and cardiac risk factors were similar between the two groups. Prior to 12 months, 46 patients in the MM group met *a priori* defined treatment failure criteria, became unstable, were withdrawn from this study, and were enrolled in a separate study of TMR use in unstable patients, leaving 97 patients in the MM group.

Methods: TMR was performed through a lateral thoracotomy. The handpiece, containing an optical fiber assembly, was applied to the surface of the left ventricle. As the fiber was advanced through the wall, pulsed laser energy was delivered to the myocardium until the optical fiber tip reached the left ventricle cavity. TMR channels were placed approximately 1 cm from each other. The number of channels created ranged from 16-87 (mean 39), using a mean energy of 1.4 Joules per pulse (range 1.2-1.6 J/pulse) and a mean of 14 pulses/channel.

Results: Table 2 lists the principal safety and effectiveness results. There were statistically significant differences in angina improvement and 12-month survival (event-free, freedom from treatment failure, and freedom from cardiac rehospitalization). There was no apparent difference in perfusion as measured by thallium scans (Table 2).

Kaplan-Meier estimates for mortality at 12 months were similar between the two groups: 87% for TMR treated patients and 91% for MM patients.

In the TMR group, five of 23 (22%) patients treated prior to July 1996 died within 30 days of the procedure. Investigators attributed these deaths to "fluid loading" patients in preparation for the TMR procedure, manipulation of the heart, and not pausing between creation of channels. These practices were altered in June 1996.

From July 1996 to completion of enrollment in July 1998, an additional 109 patients received TMR in the study. In this group, 30-day mortality was 1.8% (2/109).

TMR Post Approval Study

Purpose: The purpose of the study was to further define the disease characteristics of patients undergoing TMR and early (30-day) postoperative mortality predictors (risk factors). TMR was performed using the SoloGrip III Handpiece and the PEARL 5.0 Handpiece.

Design and Patients: This multi-center, single-arm, non-randomized post approval study was conducted at 18 US centers between March 1999 and February 2010. A total of 358 patients undergoing TMR therapy [286 retrospective (after PMA approval but before post approval study approval) and 72 prospective patients] were enrolled in the study. All patients at the time of the procedure were in CCS angina class IV and had an ejection fraction $\geq 25\%$ (mean=48.1 $\pm$ 11.1). Endpoints for the study were early all-cause mortality and early major adverse cardiovascular events (MACE) including (cardiac related deaths, cerebrovascular accidents, Q-wave and non-Q wave myocardial infarctions (MI), congestive heart failure and serious arrhythmias). These data were compared to the pre-approval TMR data (n=132). Operator experience was characterized by assessing the relationship between the number of TMR procedures and patient mortality and MACE.

Methods: Medical history and procedure information were collected on all patients. Poolability of retrospective and prospective patients was assured through the enrollment procedures and similarities between demographics and medical histories. Patients were followed in the hospital and after discharge until 30 calendar days following the TMR procedure. During this 30-day period any mortalities or MACE were collected.

Results: Thirty day follow-up was complete for all patients (100%). There were 8 deaths (2.2%) reported within 30 days of TMR; 6 were cardiac related and 2 were non-cardiac related. There was no significant difference (p=0.66) between early mortality for retrospective (2.1%) and prospective (2.8%) patients. However, early mortality was statistically reduced (p=0.0033) in the post-approval patients (2.2%) compared with the pre-approval patients (5.3%). Univariate analysis of the 358 patient cohort indicated patients with ejection fractions $\leq 30\%$ (n=27) had a statistically significant increase in mortality compared to those patients with ejection fractions $>30\%$ (n=331; 11.1% vs. 1.5%, p=0.0167).

There were 43 MACE that occurred in 33 patients, resulting in a 30-day event rate of 9.2%. Serious arrhythmia accounted for the highest proportion of MACE (n=25, 58%), followed by congestive heart failure (n=8, 19%), cardiac related death (n=6, 14%), non-Q wave MI (n=2, 5%), Q-wave MI (n=1, 2%) and cerebral vascular accident (n=1, 2%). There was not a statistical difference in the 30-day MACE rate between prospectively and retrospectively enrolled patients (p=0.82). The number of TMR channels was the only statistically significant predictor of MACE in the study. Patients with ≥ 40 channels (n=83) had a statistically higher rate of MACE compared to those with < 40 channels (n=273; 18.7% vs. 7.0%, p=0.0095).

The surgeon's first two TMR patients (n=49) and the site's first three TMR patients (n=57) were considered as the learning curve. There was a slight but not statistically significant increase in early mortality during the surgeon's learning curve (4.1% vs. 1.9%, p=0.3010). However, the number of patients with at least one MACE during the surgeon's learning curve was statistically higher than the later period (18.4% vs. 7.8%, p=0.0293). The most notable difference was in arrhythmias with 16.3% occurrence in the learning curve compared to 5.2% for later patients (p=0.0091). There was not a statistical difference in MACE for the site's learning curve compared to later patients.

Strengths of the Post Approval Study included 100% follow-up of the enrolled patients and a large volume of centers demonstrating patients. Study weaknesses include the slow enrollment rate and use of retrospective patients.

7. PATIENT SELECTION AND TREATMENT

7.1 Specific Patient Populations

The safety and effectiveness of the CardioGenesis Laser System has not been established for the following specific populations:

- patients under the age of 18;
- patients who are pregnant or undergoing labor and delivery;
- nursing mothers;
- patients suffering from active hepatic disease, renal failure, cancer or major infection;
- patients with a left ventricular ejection fraction less than 25%;
- patients with mechanical heart valves;
- patients with angina CCS class III or better;
- patients with myocardial ischemia limited to the right ventricular wall.
- patients who have experienced a Q- wave myocardial infarction within the past 3 weeks.
- patients who have experienced a non-Q- wave myocardial infarction within the past 2 weeks.

8. PATIENT COUNSELING INFORMATION

This device is restricted to use in patients who sign an informed consent to ensure that the risks associated with TMR have been fully explained to, and understood by, the patient (United States only).

Patients should be advised that any reduction of angina may occur gradually, that they should continue on their anti-anginal medications, and that the need for these medications will be re-evaluated at subsequent visits.

Patients should be advised of the risks of the procedure including the possibility of:

- recurrence of angina;
- progression of myocardial ischemia;
- worsening heart failure;
- cardiac arrhythmia;
- death.

9. CONFORMANCE TO STANDARDS

The CardioGenesis Laser System has been tested to and conforms with the requirements of the following domestic and international standards:

- IEC 60601-1-1:2000 Medical Electrical Equipment, General Requirements for Safety;
- IEC 60601-1-2:2001 Medical Electric Equipment, General Requirements for Safety, Collateral; Electromagnetic Compatibility;
- IEC 60601-2-22:1995 Medical Electrical Equipment, Particular Requirements for the Safety of Diagnostic and Therapeutic Laser Equipment;
- 21 CFR 1040.10: U.S. Laser Product Performance Standards;
- EN 55011:1998 + A1:1999 (Radiated and Conducted Emissions);
- IEC 60825-1:1993 + A1:1997 + A2:2001 (Safety of Laser Products: Equipment Classification, Requirements, and User's Guide).

10. HOW SUPPLIED

10.1 Packaging

The CardioGenesis Laser System consists of the Holmium:YAG laser console and disposable Handpiece Delivery Systems.

The laser console is installed in the hospital by personnel authorized by CryoLife®.

The single use SoloGrip III Handpiece is supplied sterile. Do not use if package is damaged.

STERILE: Each SoloGrip III Handpiece is sterilized using EO and is supplied sterile for single use only. **Do not reuse or resterilize.** Resterilization may adversely affect proper mechanical function and could result in patient injury. Carefully inspect the sterile package for damage or defects prior to use.

PRECAUTION: Fragile surgical instrument. Use caution when removing contents from package. Excessive stress or tension on the optical fiber may result in device damage or malfunction.

10.2 Storage

The SoloGrip III Handpiece should be stored in a clean, dry environment under conditions that protect against extremes in temperature and humidity. To avoid device damage, do not stock other objects on device packaging. Proper stock rotation should be practiced.

10.3 Handling

The SoloGrip III Handpiece contains fragile fiberoptic elements. Always handle the instrument carefully. Place the laser console near the sterile field. Position the white fiber coupler near the operative site to minimize tension on the optical fiber when the handpiece is in use. Do not grip the optical fiber during testing or operation. Do not bend the optical fiber at sharp angles. If breaks or fractures appear in the optical fiber, immediately discontinue use and replace the device.

11. CLINICIAN USE INFORMATION

11.1 Patient Informed Consent

In addition to the standard surgical consent, a procedure-specific consent form is required to be signed by each patient prior to their procedure to ensure that the risks associated with TMR have been fully explained to the patient (United States only).

11.2 Device Operating Instructions

The SoloGrip III Handpiece has a plastic contoured handle with a thumbslide, which advances the optical fiber outward and retracts the optical fiber after formation of the TMR channel. Three depth stop settings allow the fiber to be advanced to three different lengths: 2.5 cm, 3.0 cm and 3.5 cm. Irrigation or a vacuum source can be used with the included stopcock valve and the SoloGrip III Handpiece as necessary.

The SoloGrip III Handpiece is designed for single-handed control of the optical fiber, which is incorporated into the device. The guideshaft of the SoloGrip III Handpiece is approximately 14 cm long and has an outside diameter of 3.8 mm. The distal guide shaft curves 90 degrees and the tip features a soft, flexible vacuum cup measuring 12 mm in diameter.

The distal portion of the SoloGrip III Handpiece handle features a rotation knob that allows for the manual rotation of the guide shaft. A vacuum source can be attached to the SoloGrip III Handpiece to enhance stabilization of the vacuum cup on the surface of the heart or irrigation can be channeled through the included stopcock valve to keep the epicardium moist.

11.3 Inspection Prior to Use

Carefully inspect the sterile package for damage or defects before opening. Do not use product after the Use By date of the package. If the integrity of the sterile package has been compromised or the package or product is defective, do not use the product and contact your CryoLife representative for return information.

PREOPERATIVE SET-UP

1. Test fire the laser prior to patient preparation.
 - a. Remove the CardioGenesis laser test fiber, supplied separately, from the package, remove the plastic end caps and inspect the fiber connectors before use.
 - b. Attach test fiber connector to laser aperture on the laser console. Fill a small non-metallic water basin with water approximately half full. Note: usage of too little water or a metal basin could result in damage to the test fiber or injury to the user.
 - c. Set laser to the calibration factor listed on disposable package label. Put on appropriate laser protective eyewear.

- d. Place the distal end of the test fiber so it just touches the surface of the water and activate the footswitch. Laser energy from the test fiber should cause a snapping sound.
 - e. Disconnect test fiber and dry the distal end of fiber. Replace both end caps and store the test fiber in its original packaging.
 - f. For more information on the test fiber, refer to the laser console Instructions For Use.
2. The circulating nurse should peel open the SoloGrip III Handpiece outer pouch to expose the inner sealed tray to the scrub nurse.
 3. The scrub nurse should peel the Tyvek® lid from the tray and pass off the fiberoptic connector to the circulating nurse for connection to the laser console.

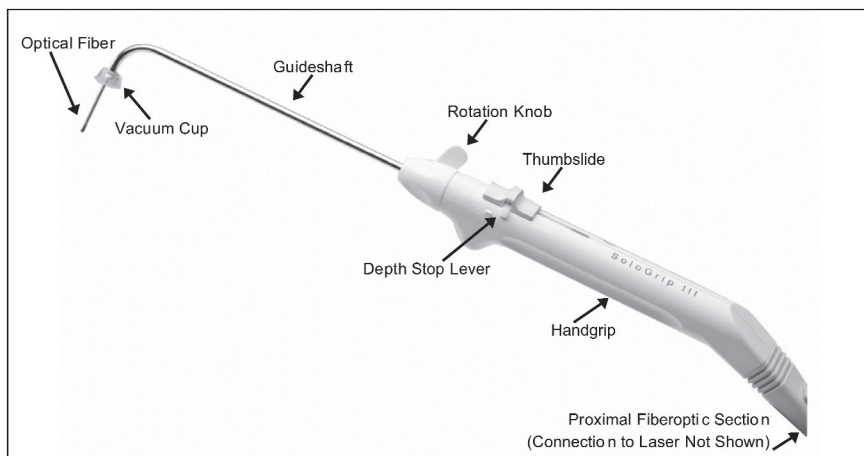


Figure 1.

4. The circulating nurse should remove the plastic end cap and attach the fiberoptic connector to the laser console.
5. If vacuum is to be used, connect a sterile vacuum line to the stopcock valve at the distal end of the SoloGrip III Handpiece. Adjust vacuum to approximately 4-6 inches (102-152mm) Hg as desired.
6. If irrigation is to be used, connect a sterile normal saline solution to the stopcock valve at the distal end of the SoloGrip III Handpiece. Set the flow rate to approximately 1 drip per second.
7. The laser should be set up as explained in the laser console Instructions For Use.
8. Functionally test fire the SoloGrip III Handpiece in a container of sterile water or saline prior to use to ensure proper delivery of laser energy through the optical fiber. Ensure the optical fiber is in contact with the surface of the water/saline to protect the fiber while testing. Ensure the optical fiber does not come into contact with the walls of the container.

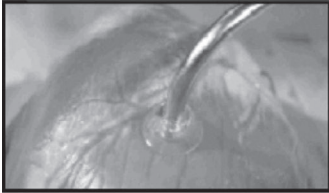


Figure 2.

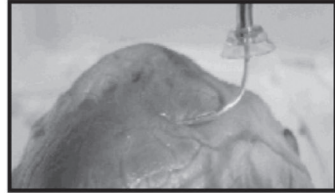
CLINICAL USE

1. Key points to remember when using the SoloGrip III Handpiece:

- This is a delicate surgical instrument containing very thin fiberoptics.
- After lasing, retract the optical fiber completely before removing the vacuum cup from the epicardial surface.
- Do not bend the optical fiber at sharp angles when advancing or retracting through the myocardium.
- During the procedure, be alert for any sparking along the length of the fiberoptic. Flashing light in the coupler during use is normal.
- Failure to frequently inspect the condition of the optical fiber could lead to adverse events.



a. Place the vacuum cup securely against the epicardial surface.



b. Applying side-loaded pressure against the optical fiber while removing from the myocardium can damage the fiberoptic components.

Figure 3.

2. Vacuum may be used to stabilize the vacuum cup of the SoloGrip III Handpiece against the epicardium. The handpiece may also be used without the vacuum capability.
3. Use the depth stop lever to pre-select the optical fiber advancement length (either 2.5 cm, 3.0 cm or 3.5 cm). Push the depth stop lever to the right to select the 2.5 cm optical fiber advancement length. Push the depth stop lever to the left to select the 3.0 cm optical fiber advancement length. Leave the depth stop lever in the center position to select the 3.5 cm optical fiber advancement length.
4. To advance the optical fiber, push forward on the thumbslide while activating the footswitch to deliver the laser energy. Energy should be delivered to the treatment area until the optical fiber penetrates the ventricular wall. Penetration of the ventricular wall should require no more than 10-20 pulses from the laser console.
5. Following placement of each laser channel, retract the optical fiber completely inside of the handpiece before re-positioning the vacuum cup.
6. Initially and after every 2-5 channels are created, place the laser in "Standby" mode, fully extend the fiberoptics, clean and inspect the optical fiber. An indication of fiber breakage may be a discoloration. If discoloration is detected or if any damage to the optical fiber such as kinking, burning, melting, or breaking of the optical fiber is observed, discontinue use and replace with a new SoloGrip III Handpiece.

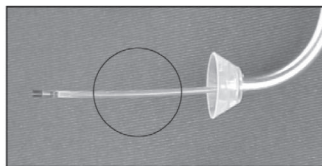


Figure 4.

Caution: During this inspection it is recommended that the laser console is placed on "Standby" mode.

7. If vacuum is being used, quickly break the vacuum seal by lifting the vacuum cup straight up as soon as the optical fiber has been retracted.
8. It is recommended that the SoloGrip III Handpiece is flushed or irrigated (maximum flow of 50 ml/minute) after approximately every 10 channels or when the thumbslide no longer moves freely.
9. The rotation knob may be rotated clockwise or counterclockwise to adjust the direction of the guideshaft and optical fiber.

11.4 Operator Training

Federal law restricts the use of this device to practitioners who have been trained in laser heart surgery including laser system operation. Operator training for use of the CardioGenesis Laser System must include training in the use of the laser console and the SoloGrip III Handpiece, as well as appropriate clinical training.

The CardioGenesis Laser System should only be used by personnel who have successfully completed training in the proper use of the CardioGenesis Laser System, as authorized by CryoLife. Training includes didactic and hands-on training in the following areas:

- Patient selection considerations;
- TMR technique;
- Patient management considerations.

Laser Training

The American National Standards Institute offers the following standard of practice for the use of lasers in medicine and surgery:

ANSI Z136.3, "American National Standard for Safe Use of Lasers in Health Care Facilities" 2005.

ANSI Z136.1, "American National Standard for Safe Use of Lasers" 2007.

For further information regarding training, contact 1-800-741-7062 (United States and Canada) and +1-770-419-3355 (International).

11.5 Mechanism of Action

The mechanism(s) whereby TMR relieves angina is not known. In addition to possible contributions of placebo effect, current theories include:

- Increased perfusion of myocardium via the channels created;
- Increased collateralization via angiogenesis;
- Symptom reduction resulting from disruption of pain fiber function;
- Possible microinfarcts to the myocardium.

12. PATIENT MANUAL

The brochure entitled "Information for Patients Considering Transmyocardial Revascularization" provides general information to the potential patient regarding the risks and benefits associated with TMR treatment.

13. PRODUCT INFORMATION DISCLOSURE

CryoLife has exercised reasonable care in the manufacture of this device. CRYOLIFE EXCLUDES ALL WARRANTIES, WHETHER EXPRESS OR IMPLIED BY OPERATION OF LAW OR OTHERWISE, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO ANY IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS, SINCE HANDLING, STORAGE, REUSE AND RESTERILIZATION OF THIS DEVICE BY USER, AS WELL AS FACTORS RELATING TO THE PATIENT, DIAGNOSIS, TREATMENT, AND OTHER MATTERS BEYOND CRYOLIFE'S DIRECT CONTROL AFFECT THIS DEVICE AND THE RESULTS OBTAINED WITH ITS USE.

CRYOLIFE SHALL NOT BE LIABLE FOR ANY INCIDENTAL, OR CONSEQUENTIAL LOSS, DAMAGE, OR EXPENSE DIRECTLY OR INDIRECTLY ARISING FROM USE OF THIS DEVICE. CRYOLIFE NEITHER ASSUMES, NOR AUTHORIZES ANY OTHER PERSON TO ASSUME FOR IT, ANY OTHER ADDITIONAL LIABILITY OR RESPONSIBILITY IN CONNECTION WITH THIS DEVICE.

14. SYMBOLS

 = Sterilized Using Ethylene Oxide

 = Do Not Re-Use

 = Do Not Use If Package is Damaged

 = Caution

 = Batch Code

 = Consult Instructions For Use

 = Catalogue Number

 = Use-By Date

 = Do Not Resterilize

 = Serial Number

 = Not Made With Natural Rubber Latex

 = Non-Pyrogenic

RxONLY

 = Quantity

 = Calibration Factor

Authorized representative in the European Community



EU Representative
CryoLife Europa, Ltd.
Bramley House
The Guildway
Old Portsmouth Road
Guildford, Surrey GU3 1LR
United Kingdom
+44 (0) 1483 441030
+44 (0) 1483 452860



CryoLife[®]
Life Restoring Technologies[®]

Manufacturer



www.cardiogenesis.com

CryoLife, Inc.
1655 Roberts Boulevard, NW
Kennesaw, Georgia 30144
United States
1-800-741-7062, United States and Canada
1-770-419-3355, International
770-590-3753, Fax

CryoLife, Life Restoring Technologies, the snowflake design, CardioGenesis, and SoloGrip are trademarks of CryoLife, Inc.
All other trademarks used are the property of their respective trademark holders.

© (2015) CryoLife, Inc. All rights reserved.

LC0001.002 (01/2015)



Pièce à main SoloGrip® III

SYSTEME D'APPLICATION

Faisant partie du Système laser CardioGenesis TMR Holmium : YAG

Référence HP-SG3

MODE D'EMPLOI

Attention : uniquement Rx. Selon la Loi Fédérale américaine, ce dispositif médical doit être vendu exclusivement par les médecins ou sur ordonnance d'un médecin (uniquement applicable aux ventes réalisées aux Etats Unis). Ladite loi restreint également l'utilisation de ce dispositif aux médecins qui possèdent une formation dans le domaine de la chirurgie cardiaque laser et notamment en matière d'utilisation du laser.

Attention : L'utilisation de ce dispositif est limitée aux patients ayant signé un formulaire de consentement éclairé pour cet acte, ceci afin de s'assurer que les risques associés à la Revascularisation transmyocardique (TMR) ont bien été expliqués au patient et compris par celui-ci (uniquement aux Etats Unis).

IMPORTANT!

- La pièce à main SoloGrip III est un instrument chirurgical fragile. Faites très attention en le sortant de son emballage et pendant son utilisation. Une tension ou une pression excessive sur la fibre optique contenue dans la pièce à main peut endommager le dispositif ou en empêcher le bon fonctionnement.
- Placer toujours la console du laser à proximité du champ stérile. Positionner le coupleur de fibre blanc à proximité du champ opératoire afin de réduire la tension sur la fibre lors de l'utilisation de la pièce à main.
- Ne pas plier la fibre optique à angle droit. Si la fibre casse ou se fracture, cessez immédiatement d'utiliser la pièce à main et remplacez-la par une pièce à main neuve.
- La Pièce à main SoloGrip III est stérile et jetable. Ne pas la réutiliser ni la re-stériliser. Toute tentative de nettoyage et de re-stérilisation de la pièce à main peut endommager la fibre optique.
- Inspecter l'emballage avant toute utilisation afin de vérifier qu'il est bien scellé et stérile. Le produit est stérile seulement s'il se trouve à l'intérieur d'un emballage intact, non encore ouvert. Si l'emballage a été ouvert ou endommagé ou si la fermeture est cassée, il se peut que le contenu ne soit plus stérile et qu'il risque, donc, d'infecter le patient.

STERILE EO = Stérilisation à l'oxyde d'éthylène



= ne pas réutiliser



= Attention



= ne pas utiliser si l'emballage est endommagé



= non fabriqué avec du latex naturel



= Lire le mode d'emploi



= Ne pas re-stériliser



= Non-Pyrogène

RxONLY

1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Le Système laser CardioGenesis TMR Holmium:YAG (Système laser CardioGenesis) est composé d'une console laser CardioGenesis Holmium:YAG et d'une Pièce à main. Les rayons laser émis par le système ont une longueur d'onde d'environ 2.1 microns, qui se situe dans la gamme d'infrarouges moyens (invisibles) du spectre électromagnétique. Pour cette longueur d'onde laser, l'absorbant de cible est l'eau. Ce laser émet 200 impulsions de radiations laser par microseconde avec un taux de répétition des impulsions de 5 Hertz. La puissance nominale moyenne maximale du système est limitée à 7 watts (1.4 Joules/pulsation). Ces pulsations ne sont pas synchronisées avec le cycle cardiaque et il n'y a pas de rayon de visée visible.

L'énergie laser est administrée au tissu ciblé par le biais d'une fibre optique d'un diamètre d'un millimètre environ. La fibre optique, intégrée dans la Pièce à main SoloGrip III, permet de commander la fibre optique d'une seule main.

2. INDICATIONS

La revascularisation transmyocardique (TMR) avec le Système Laser CardioGenesis est indiquée pour le traitement de patients stabilisés, souffrant d'angine (Classe 4 de la Canadian Cardiovascular Society) réfractaire aux traitements médicamenteux, après démonstration objective d'une athérosclérose artérielle coronarienne et en présence d'une région du myocarde avec ischémie réversible ne pouvant pas donner lieu à une revascularisation coronarienne directe.

3. CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication connue.

4. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

- Les patients non stabilisés (à savoir qui ne peuvent pas se passer de médicaments anti-angineux administrés par intraveineuse) ont fait enregistrer un taux de 11% (16/150) de mortalité péri-opératoire (opération chirurgicale + 30 jours) par rapport à un taux de 5% (7/132) chez les patients ne nécessitant pas de traitement anti-angineux par intraveineuse.
- Selon une Etude post-autorisation effectuée sur 358 patients traités avec une pièce à main SoloGrip III ou PEARL 5.0, les patients avec fraction d'éjection $\leq 30\%$ présentaient un risque de décès plus important que les patients présentant une fraction d'éjection $> 30\%$.
- Ne pas traiter le myocarde dans la zone du thrombus mural ventriculaire gauche en raison de la formation potentielle de caillots.

4.1 Explosions ou risque d'incendie – Ne pas utiliser le laser en présence de matières inflammables, notamment de gaz, anesthésiques, produits détergents, combustibles ou autres substances volatiles.

- Les matières combustibles ou inflammables (par ex. les champs, les blouses ou les compresses) se trouvant dans le champ opératoire doivent être constamment mouillées ou humidifiées pour éviter tout risque d'ignition par les rayons laser.
- Le champ opératoire doit être entouré de serviettes ou compresses mouillées.
- Traiter les autres matières inflammables de manière à les ignifuger (par exemple des draps chirurgicaux ou des blouses résistant(e)s à la flamme). Minimisez l'exposition à l'oxygène, car celui-ci augmente la combustibilité des matières exposées aux rayons laser.
- La Pièce à main SoloGrip III peut être utilisée seulement avec la console laser CardioGenesis.

4.2 Rayons laser – Le laser est classé en Classe IV selon le Code of Federal Regulations, 21 CFR, paragraphe 1040.10(b)(11).

- Évitez l'exposition aux rayons laser à tout moment pendant l'installation et le fonctionnement du laser pour éviter toute lésion dermatologique ou oculaire.
- NE REGARDEZ PAS DIRECTEMENT LE FAISCEAU DU Holmium:YAG, car vous risqueriez de remporter des lésions oculaires permanentes.
- Protégez les yeux du patient avec des lunettes de protection ou en les recouvrant de compresses de gaze.
- Lorsque le laser fonctionne, tout le personnel travaillant en salle opératoire doit porter des lunettes de protection dotées d'une densité optique minimum de 3 avec une longueur d'onde de 2.1 μm .

4.3 Formation des médecins

Le Système Laser CardioGenesis doit être utilisé exclusivement par des chirurgiens dûment formés à l'emploi de ce matériel.

La Pièce à main SoloGrip III est un instrument chirurgical fragile. Faites très attention en le sortant de son emballage et pendant son utilisation. Une tension ou une pression excessive sur la fibre optique contenue dans la pièce à main peut endommager le dispositif ou en empêcher le bon fonctionnement.

4.4 Manipulation et stérilisation de la Pièce à main SoloGrip III

- Inspecter l'emballage avant toute utilisation afin de vérifier qu'il est bien scellé et stérile. Le produit est stérile seulement s'il se trouve à l'intérieur d'un emballage intact, non encore ouvert. Si l'emballage a été ouvert ou endommagé ou si la fermeture est cassée, il se peut que le contenu ne soit plus stérile et qu'il risque, donc, d'infecter le patient. Ne pas utiliser le produit après sa "date limite d'utilisation" figurant sur l'emballage.

- La Pièce à main SoloGrip III est jetable ; elle est stérilisée au gaz d'oxyde d'éthylène. **Ne pas la réutiliser ni la re-stériliser.** Toute tentative de nettoyage et re-stérilisation de la pièce à main peut endommager la fibre optique. La re-stérilisation peut affecter le bon fonctionnement mécanique entraînant ainsi un risque de blessure pour le patient.
- Placer toujours la console du laser à proximité du champ stérile. Positionner le coupleur de fibre blanc à proximité du champ opératoire afin de réduire la tension sur la fibre lors de l'utilisation de la pièce à main.
- Ne pas plier la fibre optique à angle droit. Si elle casse ou se fracture, cessez immédiatement d'utiliser la pièce à main et remplacez-la par une pièce à main neuve.

Risque biologique – Après chaque utilisation, la pièce à main SoloGrip III doit être manipulée et éliminée selon des modalités appropriées pour éviter tout risque biologique.

4.5 Précautions pendant l'exécution de la Revascularisation (TMR)

- Eviter d'administrer au patient une quantité trop importante de fluides par I.V. juste avant ou pendant la TMR, car les études cliniques ont montré que cela pouvait être associé à un taux de mortalité plus élevé.
- L'opérateur doit respecter un intervalle d'1/2 minute-2 minutes entre la création de chaque série de 2-5 canaux TMR : en effet, ces pauses peuvent contribuer à réduire l'occurrence d'arythmies ventriculaires après le traitement.
- Le traitement TMR doit être limité aux 2/3 inférieurs du ventricule gauche, afin d'éviter la valve mitrale et l'interruption du système de conduction cardiaque à proximité du sillon auriculo-ventriculaire.
- En appliquant le dispositif selon les spécifications, l'on crée le plus faible nombre de canaux TMR possible, avec une densité de 1 canal TMR /cm² dans le myocarde ischémique. L'avantage représenté par la création d'un plus grand nombre de canaux (> 40), soit pour le traitement de plus vastes zones ischémiques, soit pour obtenir une densité de canaux supérieure doit être pondéré par rapport aux risques potentiels d'occurrence d'événements défavorables que pourrait courir chaque patient. Dans le cadre d'une étude IDE [Investigation Device Exemption/Exemption de Dispositif de Recherche] relative aux pièces à main PEARL 5.0 & PEARL 8.0, 3 patients sur 70 participants à l'étude sont décédés (4.3%). Ces 3 patients avaient reçu 50 canaux TMR. L'évaluation de l'ensemble des données résultant de l'étude post-autorisation réalisée sur la pièce à main SoloGrip III avec les données de l'étude IDE relative au PEARL 5.0 & PEARL 8.0 a fait ressortir un taux de mortalité de 6% chez les patients ayant reçu >40 canaux TMR par rapport à un taux de mortalité de 1.7% chez les patients ayant reçu ≤ 40 canaux.
- Le chirurgien doit disposer d'un défibrillateur sur place pendant tout le déroulement de l'intervention.
- En cas de fibrillation ventriculaire pendant l'intervention, interrompre l'intervention et traiter l'arythmie par des moyens appropriés.
- Les patients recevant un traitement anticoagulant moins réversible (par ex. par Plavix®) devront passer à l'héparine au moins 5 jours avant l'intervention, de manière à ce que l'effet anticoagulant puisse être inversé plus rapidement.
- Les patients devront cesser tout traitement antiplaquettaire (par ex. par Plavix) au moins 5 jours avant l'intervention TMR.
- L'administration d'un traitement contre l'arythmie devrait être envisagée pendant la période post-opératoire immédiate afin de réduire le risque d'arythmie.

5. EFFETS INDESIRABLES

5.1 Evénements défavorables observés

L'étude randomisée relative à l'usage, dans le cadre de la TMR, du Système Laser CardioGenesis muni de pièce à main SoloGrip III comparé au traitement médical (MM) concernait 275 patients, qui ont fait l'objet d'un suivi pendant 204 années/patient.

Un décès peropératoire a été enregistré dans le groupe TMR : il s'agissait d'un patient qui n'avait pas encore reçu la TMR et qui a développé, pendant la préparation du cœur pour l'intervention, une fibrillation ventriculaire qui n'a pu être corrigée. Cinq autres patients sont décédés suite à des problèmes cardiaques et un patient est décédé à cause de problèmes pulmonaires dans les 30 jours qui ont suivi la TMR. Dans le groupe MM, deux patients sont décédés suite à des problèmes cardiaques dans les 30 jours qui ont suivi leur recrutement pour l'étude. Pendant la période de suivi de 12 mois, neuf autres patients appartenant au groupe TMR sont décédés (six pour des problèmes cardiaques, un suite à des problèmes rénaux, un autre suite à la défaillance de plusieurs organes et un troisième a été victime de mort subite), tandis que cinq autres patients sont décédés dans le groupe MM (tous suite à des problèmes cardiaques).

Les événements défavorables ont été analysés par un Comité de Suivi des Données et de la Sécurité indépendant, « masqué » (Tableau 1).

5.2 Effets indésirables potentiels

Parmi les événements défavorables potentiellement associés à la TMR figurent (par ordre alphabétique):

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| • Coup de laser accidentel | • Lésion du chemin de conduction | • Lésion de la valve mitrale |
| • Infarctus du myocarde aigu | • Insuffisance cardiaque congestive | • Complications pulmonaires |
| • Arythmie | • Décès | • Angine instable |
| • Accident vasculaire cérébral | | |

Tableau 1: Pourcentage et nombre de patients (n) ayant subi des événements défavorables suite à leur participation à l'étude pivot sur la TMR pratiquée avec la pièce à main SoloGrip III comparée au Traitement médical

Nombre total de patients ayant participé à l'étude randomisée (n=275).

Données enregistrées entre 1996-1998.

Incluant tous les événements défavorables liés à la TMR ou non, triés par ordre alphabétique.

Événement défavorable	TMR (n=132)		MM (n=143)	
	Précoce (0 à 30 jours) % # événements	Total (0 jours à 1 an) % # événements	Précoce (0 à 30 jours) % # événements	Total (0 jours à 1 an) % # événements
Tout événement défavorable	39% (51)	55% (72)	22% (31)	56% (80)
Angine/douleurs thoraciques nécessitant une ré-hospitalisation	2,3% (3)	17% (22)	16% (23)	44% (63)
Arythmie, atriale	9,8% (13)	11% (14)	0,7% (1)	0,7% (1)
Arythmie, Fibrillation ventriculaire opératoire (Op VF)	8,3% (11)	N/A	N/A	N/A
Arythmie, autre arythmie ventriculaire	12% (16)	13% (17)	0% (0)	0% (0)
Insuffisance cardiaque congestive	3,8% (5)	5,3% (7)	1,4% (2)	4,2% (6)
Décès (toutes causes)	5,3% (7)	13% ^a	1,6% (2)	8,6% ^a
Dyspnée	0% (0)	0% (0)	1,4% (2)	8,4% (12)
Hypotension	9,8% (13)	11% (14)	0% (0)	0% (0)
Infarctus du myocarde				
Infarctus du myocarde à onde Q	0,8% (1)	1,7% ^a	0,8% (1)	3,8% ^a
Autre infarctus du myocarde	4,5% (6)	12% ^a	0,8% (1)	6,7% ^a
Epanchement pleural	0% (0)	2,3% (3)	0% (0)	0% (0)
Insuffisance respiratoire	3,0% (4)	3,0% (4)	0% (0)	0% (0)
Infection systémique	1,5% (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Transfusion requise				
suite à une hémorragie survenue pendant la TMR	0% (0)	N/A	N/A	N/A
pour d'autres motifs	1,5% ^b (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Angine instable nécessitant l'administration d'anti-angineux par I.V.	1,5% (2)	17% (22)	19% (27)	48% (68)

Les événements suivants ont été signalés une seule fois chez des patients ayant subi une TMR: réaction allergique, crise d'épilepsie, hémothorax, cardiomyopathie, péricardite, œdème périphérique, pneumothorax, embolie pulmonaire.

Les événements s suivants ont été signalés une seule fois chez des patients suivant un traitement médical [MM]: choc cardiogénique, déshydratation, pneumonie.

^a Estimation de Kaplan-Meier

^b l'une due à une hémorragie gastro-intestinale et l'autre à une anémie préexistante.

Note: Certains patients ont subi plusieurs événements défavorables.

Tableau 2: principaux résultats concernant l'efficacité et la sécurité à 12 mois après la participation à l'étude pivot sur la TMR pratiquée avec la pièce à main SoloGrip III comparée au Traitement médical

Nombre total de patients ayant participé à l'étude randomisée (n=275).

Données enregistrées entre 1996-1998.

	TMR (n=132)	MM (n=143)	Différence (TMR-MM) [CI] ^a
Amélioration de l'angine ^b	76% (58/76)	32% (16/50)	44%* [28%, 60%]
Résultats de la scintigraphie au thallium ^c (n=61)			
Moyenne $\pm$ SD Δ Etendue de l'ischémie (%)	-0,9 $\pm$ 9,4	-0,6 $\pm$ 10,8	-0,3 [-5,0, 5,6]
Moyenne $\pm$ SD Δ Etendue des défauts d'irrigation myocardique au repos (%)	1,6 $\pm$ 12,5	2,2 $\pm$ 11,8	-0,6 [-5,9, 7,1]
Exemption de toute autre cause de mortalité			
Survie à 30 jours	95%	98%	3,7%* [-1%, 8%]
Survie	87% ^d	91% ^d	4,9% [-2,5%, 12,3]
Survie sans événements ^e	55% ^d	31% ^d	24%* [12%, 35%]
Sans échec du traitement ^f	74% ^d	48% ^d	26%* [16%, 38%]
Sans hospitalisation due à des problèmes cardiaques	61% ^d	33% ^d	28%* [17%, 39%]
Prise de médicaments			
Diminution des inhibiteurs calciques (% Pts)	56%	24%	32%* [14%, 50%]
Diminution des bêtabloquants (% Pts)	39%	17%	22%* [6%, 39%]
Diminution des nitrates (% Pts)	39%	24%	15%* [-2%, 31%]
Qualité de vie (Score DASI) ^g	21 $\pm$ 14	12 $\pm$ 11	9 [3,1, 14,9]
Epreuve d'effort sur tapis roulant			
Durée totale de l'épreuve (min.)	7,9 $\pm$ 4,5	6,2 $\pm$ 5,6	1,7 [-0,6, 4,0]
Charge totale (METS)	5,0 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,8	1,1 [0,0, 2,1]

* $p < 0.05$ P valeur calculée par la méthode exacte de Fisher, appariée pour les proportions, par le test-t de Student apparié pour les variables continues ou par le test du log-rank pour les estimations de Kaplan-Meier.

^a CI = intervalle de confiance de 95% par approximation normale.

^b Amélioration de l'angine: amélioration des symptômes de l'angine correspondant à (2) Classes selon la classification de la Canadian Cardiovascular Society, sur une période de 12 mois à compter de la date de début de l'étude chez les patients disponibles tout au long du suivi à 12 mois.

^c Scintigraphie au thallium: une valeur négative indique une amélioration des paramètres. Une valeur positive indique une aggravation.

^d Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.

^e Survie sans événement: pas de décès, pas d'infarctus du myocarde à onde Q, pas d'hospitalisation suite à des problèmes cardiaques, pas de pontage aorto-coronarien [CABG] ou d'intervention percutanée.

^f Echec du traitement: décès, infarctus du myocarde à onde Q, 2 hospitalisations dues à des problèmes cardiaques dans les 3 mois, 3 hospitalisations dues à des problèmes cardiaques à 1 an ou impossibilité de sevrage des anti-angineux pendant un minimum de 48 heures après deux tentatives de sevrage.

^g DASI: Indice de l'Etat de l'activité [Duke Activity Status Index] pour la mesure de la qualité de vie. Le score est d'autant plus élevé que la qualité de vie est satisfaisante.

6. ETUDES CLINIQUES

TMR COMPAREE AU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX (MM)

But de l'étude: Cette étude a pour but de comparer la Revascularisation Transmyocardique au Traitement médical. La TMR a été réalisée à l'aide de la pièce à main SoloGrip III. **Les principaux critères d'évaluation** étaient l'amélioration de l'angine, le taux de mortalité, la survie sans événement, l'échec du traitement, les modifications en termes d'irrigation mesurées par scintigraphie au thallium et la fréquence des ré-hospitalisations suite à des problèmes cardiaques.

Conception de l'étude et patients: Cette étude multicentrique, prospective, randomisée et contrôlée a été menée au sein des 18 centres aux Etats Unis. Dans le cadre du plan initial de l'étude, 160 patients ont été recrutés entre mars 1996 et février 1997, dont 74 dans le groupe TMR et 86 dans le groupe MM. L'ensemble des 160 patients a fait l'objet d'un suivi à un an. Entre février 1997 et le 30 juillet 1998, 115 patients supplémentaires (58 TMR, 57 MM) ont été recrutés pour un total de 275 patients au 30 juillet 1998, dont 132 ont été attribués par répartition aléatoire au groupe TMR et 143 au groupe MM. Les caractéristiques au début de l'étude et les facteurs de risque cardiaque étaient similaires entre les deux groupes. Avant l'expiration de la période de 12 mois, 46 patients du groupe MM ont rempli les critères préalablement établis pour définir l'échec du traitement, sont devenus instables et ont été retirés de l'étude et transférés à une autre étude sur l'emploi de la TMR chez les patients instables, tandis que 97 autres patients ont continué à faire partie du groupe MM.

Méthodes: La TMR a été réalisée par thoracotomie latérale. La pièce à main, contenant une fibre optique, a été appliquée sur la surface du ventricule gauche. Au fur et à mesure que la fibre avançait à l'intérieur de la paroi, l'énergie laser pulsée était appliquée au myocarde jusqu'à ce que la pointe de la fibre optique atteigne la cavité ventriculaire gauche. Les canaux TMR ont été placés à environ 1 cm l'un de l'autre. Le nombre de canaux créés était compris entre 16 et 87 (avec une moyenne de 39), avec une énergie moyenne de 1.4 Joules par impulsion (plage comprise entre 1.2-1.6 J/impulsion) et une moyenne de 14 impulsions par canal.

Résultats: le tableau 2 contient la liste des principaux résultats en matière de sécurité et d'efficacité. Des différences significatives ont été constatées en termes d'amélioration de l'angine et de survie à 12 mois (sans événement, sans échec de la thérapie et sans ré-hospitalisation due à des problèmes cardiaques). Aucune différence apparente en ce qui concerne l'irrigation mesurée par scintigraphie au thallium (Tableau 2).

Les estimations effectuées selon la méthode de Kaplan-Meier concernant la mortalité à 12 mois ne différaient pas beaucoup entre les deux groupes: 87% pour les patients traités par TMR et 91% pour les patients MM.

Dans le groupe TMR, 5 patients sur 23 (22%) traités avant juillet 1996, sont décédés dans un délai de 30 jours après l'intervention. Les chercheurs ont attribué ces décès à la "charge hydrique" des patients pendant la préparation pour l'intervention TMR, à la manipulation du cœur et à l'absence de pause dans la création des différentes séries de canaux. Ces pratiques ont été modifiées en juin 1996.

Entre juillet 1996 et la fin du recrutement, en juillet 1998, 109 patients supplémentaires ont subi une TMR dans le cadre de l'étude. Dans ce groupe, la mortalité à 30 jours a été de 1.8% (2/109).

Etude post-autorisation concernant la TMR

But de l'étude: Cette étude avait pour but une meilleure définition des caractéristiques de la maladie dont souffraient les patients soumis à la TMR et des facteurs de prédiction précoce (30 jours) de la mortalité post-opératoire (facteurs de risque). La TMR a été réalisée à l'aide d'une pièce à main SoloGrip III et d'une pièce à main PEARL 5.0.

Conception de l'étude et Patients: Cette étude multicentrique, à bras unique, non randomisée, post-autorisation a été menée dans 18 centres, aux Etats Unis, entre mars 1999 et février 2010. Un total de 358 patients soumis à la thérapie par TMR [286 patients faisant l'objet d'une étude rétrospective (après l'autorisation de mise sur le marché, mais avant l'approbation de l'étude post-autorisation) et 72 patients faisant l'objet d'une étude prospective] ont été recrutés pour l'étude. A la date de l'intervention, tous les patients présentaient une angine de classe IV (selon le classement de la CCS) et une fraction d'éjection $\geq 25\%$ (moyenne=48.1 $\pm$ 11.1). Les critères d'évaluation de l'étude étaient la mortalité précoce, toutes causes confondues, et les événements cardiovasculaires précoces majeurs (MACE) y compris les décès dus à des problèmes cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde à onde Q et d'autre type (MI), l'insuffisance cardiaque congestive et les arythmies graves. Ces données ont été comparées aux données TMR préalables à l'autorisation (n=132). L'expérience de l'opérateur a été déterminée en évaluant la corrélation entre le nombre d'interventions TMR, le taux de mortalité des patients et les MACE.

Méthodes: L'anamnèse du patient et les informations concernant l'intervention ont été collectées pour tous les patients. La mise en commun des patients faisant l'objet d'une étude prospective et rétrospective a été assurée par

les procédures de recrutement et les similarités entre les données démographiques et les anamnèses. Les patients ont été suivis à l'hôpital et après leur sortie pendant une période de 30 jours calendaires après l'intervention TMR. Pendant cette période de 30 jours, les décès dus aux MACE ont été enregistrés.

Résultats: le suivi à 30 jours a été mené à terme pour tous les patients (100%). 8 décès (2,2%) ont été signalés (dans les 30 jours qui ont suivi l'intervention; 6 étant dus à des problèmes cardiaques et 2 à d'autres causes). Aucune différence significative n'a été constatée (p=0.66) concernant la mortalité précoce entre les patients faisant l'objet de l'étude rétrospective (2.1%) et ceux faisant l'objet de l'étude prospective (2.8%). Cependant, la mortalité précoce a sensiblement diminué (p=0.0033) chez les patients faisant l'objet de l'étude post-autorisation (2.2%) par rapport aux patients participant à l'étude pré-autorisation (5.3%). L'analyse univariée de la cohorte de 385 patients a indiqué que les patients présentant des fractions d'éjection de $f \leq 30\%$ (n=27) avaient fait enregistrer un taux de mortalité statistiquement plus élevé que les patients présentant des fractions d'éjection $>30\%$ (n=331; 11.1% vs. 1.5%, p=0.0167).

Quarante-trois MACE sont survenus chez 33 patients, donnant lieu à un taux d'événements à 30 jours de 9.2%. L'arythmie sévère représentait la part la plus significative de ces MACE (n=25, 58%), suivie de l'insuffisance cardiaque congestive (n=8, 19%), du décès résultant de problèmes cardiaques (n=6, 14%), de l'infarctus du myocarde autre que celui à onde Q (n=2, 5%), de l'infarctus du myocarde à onde Q (n=1, 2%) et des accidents vasculaires cérébraux (n=1, 2%). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée, en ce qui concerne le taux de MACE, entre les patients participant à l'étude rétrospective et ceux participant à l'étude prospective (p=0.82). Le nombre de canaux TMR était le seul facteur de prédiction statistiquement significatif des MACE dans le cadre de cette étude. Les patients ayant reçu ≥ 40 canaux (n=83) présentaient un taux de MACE statistiquement plus significatif par rapport à ceux ayant reçu < 40 canaux (n=273; 18.7% vs. 7.0%, p=0.0095).

Les deux premiers patients TMR du chirurgien (n=49) et les trois premiers patients TMR du site (n=57) ont été pris en compte comme courbe d'apprentissage. Une légère augmentation, non statistiquement significative, a été constatée dans le taux de mortalité précoce sur la durée de la courbe d'apprentissage du chirurgien (4.1% vs. 1.9%, p=0.3010). Cependant, le nombre de patients ayant présenté au moins une MACE sur la durée de la courbe d'apprentissage du chirurgien a été statistiquement plus significatif que pendant la période suivante (18.4% vs. 7.8%, p=0.0293). La différence la plus significative concernait les arythmies, avec une occurrence de 16.3% dans la courbe d'apprentissage par rapport à un taux de 5.2% chez les patients de la période suivante (p=0.0091). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée, en ce qui concerne les MACE, dans la courbe d'apprentissage du site, par rapport à la période ultérieure.

Les points forts relatifs à l'Etude Post-Autorisation incluent un suivi à 100% des patients recrutés et un volume significatif de sites ayant fourni des patients pour l'étude. Parmi les points faibles : la lenteur du processus de recrutement et le recours à des patients ayant participé à des études rétrospectives.

7. SELECTION ET TRAITEMENT DES PATIENTS

7.1 Populations de patients spécifiques

La sécurité et l'efficacité du Système Laser CardioGenesis n'ont pas été établies pour les populations spécifiques suivantes:

- Les patients âgés de moins de 18 ans;
- Les patientes enceintes ou en cours de travail ou d'accouchement;
- Les mères allaitantes;
- Les patients atteints de maladies hépatiques graves en phase active, d'insuffisance rénale, de cancer ou d'infection grave;
- Les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 25%;
- Les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique;
- Les patients souffrant d'angine de Classe III selon la classification de la CCS;
- Les patients atteints d'ischémie myocardique limitée à la paroi ventriculaire droite.
- Les patients ayant subi un infarctus du myocarde à onde Q au cours des 3 semaines précédentes.
- Les patients ayant subi un infarctus du myocarde d'autre type au cours des 2 semaines précédentes.

8. CONSEILS AUX PATIENTS

L'utilisation de ce dispositif est réservée aux patients qui ont signé un consentement éclairé visant à assurer que les risques associés à la TMR ont été entièrement expliqués au patient et compris par celui-ci (Etats Unis seulement).

Les patients doivent savoir que l'amélioration de l'angine peut être progressive, qu'ils ne doivent pas arrêter de prendre leurs médicaments anti-angineux et que la nécessité de continuer à prendre ces médicaments sera réévaluée lors des visites suivantes.

Les patients doivent être avertis des risques liés à l'intervention y compris de la possibilité de:

- récurrence de l'angine;
- progression de l'ischémie myocardique;
- aggravation de l'insuffisance cardiaque;
- arythmie cardiaque;
- décès

9. CONFORMITE AUX NORMES

Le système Laser CardioGenesis a été testé et s'est révélé conforme aux normes nationales et internationales suivantes:

- IEC 60601-1-1:2000 Appareils électromédicaux, Règles Générales de Sécurité;
- IEC 60601-1-2:2001 Appareils électromédicaux, Règles Générales de Sécurité, Norme collatérale; Compatibilité électromagnétique;
- IEC 60601-2-22:1995 Appareils électromédicaux, Règles particulières de sécurité pour les appareils de Diagnostic et des Equipements Thérapeutiques Laser;
- 21 CFR 1040.10: U.S. Laser Product Performance Standards;
- EN 55011:1998 + A1:1999 (Emissions rayonnées et par conduction);
- IEC 60825-1:1993 + A1:1997 + A2:2001 (Sécurité des produits laser: Classification des Equipements, règles et manuel de l'utilisateur).

10. MODALITES DE FOURNITURE

10.1 Emballage

Le Système Laser CardioGenesis comprend la console laser Holmium:YAG et le système d'application par pièce à main.

La console laser est installée dans la salle opératoire par le personnel autorisé par CryoLife®.

La pièce à main jetable SoloGrip III est fournie déjà stérilisée. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

STERILISATION: Chaque pièce à main SoloGrip III jetable est stérilisée à l'oxyde d'éthylène et est fournie déjà stérile. Ne pas la réutiliser ni la re-stériliser. La re-stérilisation peut affecter le bon fonctionnement mécanique, entraînant ainsi un risque de blessure pour le patient. Inspecter attentivement l'emballage avant l'utilisation du matériel afin de détecter d'éventuels défauts ou d'éventuelles traces de détérioration.

ATTENTION: Instrument chirurgical fragile. Faire très attention en le sortant de son emballage et pendant son utilisation. Une tension ou une pression excessive sur la fibre optique peut endommager le dispositif ou en empêcher le bon fonctionnement.

10.2 Stockage

La pièce à main SoloGrip III doit être stockée dans un environnement propre et sec et dans des conditions aptes à protéger le matériel contre tout pic de température et d'humidité. Afin d'éviter d'endommager le dispositif, ne pas stocker d'autres objets sur son emballage. Pratiquer une rotation régulière du stock.

10.3 Manipulation

La pièce à main SoloGrip III contient des éléments fragiles en fibre optique. Manipuler toujours cet instrument avec précaution. Placer toujours la console du laser à proximité du champ stérile. Positionner le coupleur de fibre blanc à proximité du champ opératoire afin de réduire la tension sur la fibre lors de l'utilisation de la pièce à main.

Ne pas plier la fibre optique à angle droit. Si la fibre casse ou se fracture, cessez immédiatement d'utiliser la pièce à main et remplacez-la par une pièce à main neuve.

11. INFORMATIONS DESTINEES AU CLINICIEN

11.1 Consentement éclairé du patient

Outre le formulaire standard de consentement éclairé utilisé pour les interventions chirurgicales, un formulaire de consentement spécifique doit être signé par chaque patient avant l'intervention TMR, afin de s'assurer que les risques associés à l'intervention ont été entièrement expliqués à celui-ci (Etats Unis seulement).

11.2 Mode d'emploi du dispositif

La pièce à main SoloGrip III est munie d'une poignée en plastique de forme anatomique, comportant un curseur qui sert à faire avancer la fibre optique et à la rétracter après la création du canal TMR. Le dispositif de réglage permet de régler l'avancement de la fibre sur trois valeurs différentes, à savoir: 2.5 cm, 3.0 cm et 3.5 cm. Une irrigation peut être pratiquée ou une source de vide peut être utilisée avec le robinet d'arrêt fourni et la pièce à main SoloGrip III, si nécessaire.

La pièce à main SoloGrip III est conçue pour pouvoir commander d'une seule main la fibre optique incorporée dans le dispositif. L'arbre de guidage de la pièce à main SoloGrip III mesure environ 14 cm de long et possède un diamètre extérieur de 3.8 mm. L'arbre de guidage distal a une courbure de 90° et la pointe est munie d'une ventouse souple et flexible, de 12 mm de diamètre.

La partie distale de la poignée de la pièce à main SoloGrip III possède un bouton permettant de faire tourner l'arbre de guidage. Une source de vide peut être fixée sur la pièce à main SoloGrip III pour augmenter la stabilité de la ventouse sur la surface du cœur ou bien une irrigation peut être assurée à travers le robinet d'arrêt fourni avec l'appareil pour maintenir humide l'épicarde.

11.3 Inspection préalable à l'utilisation

Inspecter attentivement l'emballage stérile afin de détecter d'éventuels dommages ou d'éventuels défauts avant l'ouverture. Ne pas utiliser le produit au-delà de la date-limite d'utilisation inscrite sur l'emballage. Si l'emballage stérile n'est pas intact ou si l'emballage ou le produit est défectueux, ne pas utiliser le produit et contacter le représentant CryoLife pour demander des instructions concernant le retour du matériel.

PREPARATION POUR L'INTERVENTION

1. Tester le fonctionnement du laser avant la préparation du patient.

- Sortir de l'emballage la fibre d'essai du laser CardioGenesis, fournie séparément, enlever les embouts de protection et inspecter les connecteurs des fibres avant l'utilisation.
- Fixer le connecteur de la fibre d'essai à l'ouverture du laser sur la console du laser. Remplir d'eau, environ jusqu'à la moitié, une petite bassine non-métallique. Note: en n'utilisant pas suffisamment d'eau ou en utilisant une bassine métallique, vous risquez d'endommager la fibre d'essai ou de blesser le patient.
- Régler le laser sur le facteur de calibrage figurant sur l'étiquette de l'emballage jetable. Porter des lunettes de protection adaptées.

- d. Placer l'extrémité distale de la fibre d'essai en contacts avec la surface de l'eau et appuyer sur la pédale de commande. L'énergie laser dégagée par la fibre d'essai doit provoquer un déclic.
 - e. Déconnecter la fibre d'essai et sécher l'extrémité distale de la fibre. Remettre en place les deux embouts de protection et remettre la fibre d'essai dans son emballage d'origine.
 - f. Pour d'autres informations sur la fibre d'essai, reportez-vous au Mode d'emploi de la Console laser.
2. L'infirmière en service externe doit sortir de la pochette externe la pièce à main SoloGrip III et présenter la barquette interne scellée à l'infirmière instrumentiste.
 3. L'instrumentiste doit sortir le couvercle Tyvek® de la barquette et passer le connecteur de fibres optiques à l'infirmière en service externe pour qu'elle le connecte à la console laser.

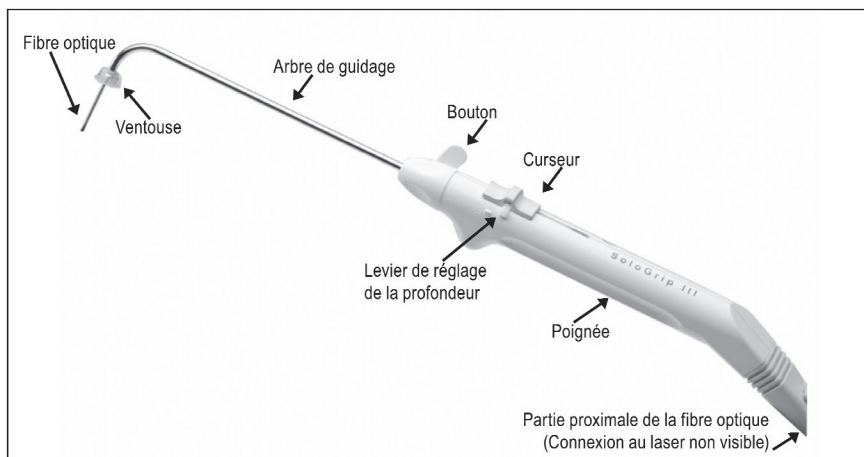


Figure 1.

4. L'infirmière en service externe doit enlever l'embout plastique et fixer le connecteur de fibre optique à la console laser.
5. Si le vide est nécessaire, connecter une ligne de vide stérile au robinet d'arrêt placé à l'extrémité distale de la Pièce à main Solo Grip III. Régler le vide sur environ 4-6 pouces (102-152mm) Hg, selon les cas.
6. Si une irrigation est nécessaire, connecter une solution saline normale au robinet d'arrêt placé à l'extrémité distale de la pièce à main. Régler le débit sur 1 goutte/seconde environ.
7. Le laser doit être installé comme indiqué sur le Mode d'emploi de la console laser.
8. Testez le fonctionnement de la Pièce à main SoloGrip III dans un récipient d'eau stérile ou de solution saline avant l'utilisation, afin de vérifier la bonne circulation de l'énergie laser à travers la fibre optique. Assurez-vous que la fibre optique est en contact avec la surface de l'eau/de la solution saline, afin de protéger la fibre pendant l'essai. Assurez-vous que la fibre optique n'entre pas en contact avec les parois du récipient.

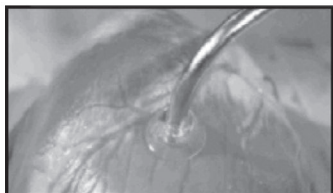


Figure 2.

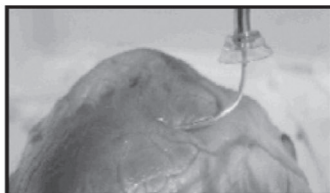
USAGE CLINIQUE

1. Points essentiels à ne pas oublier lors de l'utilisation de la Pièce à main SoloGrip III:

- Il s'agit d'un instrument chirurgical fragile, contenant des fibres optiques très fines.
- Après avoir actionné le laser, rétractez entièrement la fibre optique avant de détacher la ventouse de la surface de l'épicaarde.
- Ne pas plier la fibre optique à angle droit lorsque vous la faites avancer ou vous la rétractez à travers le myocarde.
- Pendant l'intervention, faites attention aux éventuelles étincelles qui pourraient se produire sur la fibre optique. La lumière clignotante dans le coupleur, pendant l'utilisation, est normale.
- Afin d'éviter tout événement défavorable, l'état de la fibre optique doit être inspecté fréquemment.



a. Positionner de manière stable la ventouse sur la surface de l'épicaarde.



b. L'application d'une pression latérale sur la fibre optique lors du retrait du myocarde peut endommager les composants de la fibre optique.

Figure 3.

2. Le vide peut être utilisé pour stabiliser la ventouse de la pièce à main SoloGrip III sur la surface de l'épicaarde. La pièce à main peut également être utilisée sans le vide.
3. Utiliser le levier de réglage de la profondeur pour présélectionner la longueur d'avancement de la fibre optique (2.5 cm ou 3.0 cm ou 3.5 cm). Pousser le levier de réglage vers la droite pour sélectionner la longueur d'avancement de 2.5 cm et vers la gauche pour une longueur de 3.0 cm. Laisser le levier de réglage au centre pour sélectionner une longueur d'avancement de la fibre optique de 3.5 cm.
4. Pour faire avancer la fibre optique, pousser le curseur vers l'avant tout en appuyant sur la pédale de commande pour activer l'application de l'énergie laser. L'énergie doit être administrée sur la zone à traiter jusqu'à ce que la fibre optique pénètre à l'intérieur de la paroi ventriculaire. La pénétration dans la paroi ventriculaire ne doit pas nécessiter plus de 10-20 impulsions de la console laser.
5. Après le placement de chaque canal laser, rétracter complètement la fibre optique à l'intérieur de la pièce à main avant de repositionner la ventouse.
6. Initialement, et après la création de chaque série de 2-5 canaux, placer le laser en "Standby", sortir entièrement les fibres optiques, les nettoyer et les inspecter. La décoloration peut indiquer une rupture de la fibre optique. Si vous constatez une décoloration ou toute autre détérioration de la fibre optique telle que des plis, des brûlures, des traces de fusion ou de rupture, arrêtez d'utiliser la pièce à main et remplacez-la par une nouvelle pièce à main SoloGrip III.

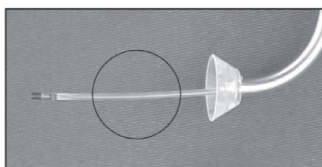


Figure 4.

Attention : Nous recommandons de placer en « stand-by » la console laser pendant l'inspection.

7. Si le vide est nécessaire, brisez rapidement le joint en levant la ventouse en position verticale dès que la fibre optique a été rétractée.
8. Nous recommandons de laver ou irriguer la Pièce à main SoloGrip III (avec un débit maximum de 50 ml/minute) après la création de chaque série de 10 canaux environ ou bien lorsque vous constatez un problème d'avancement du curseur.
9. Tourner le bouton en sens horaire ou antihoraire pour régler la direction de l'arbre de guidage.

11.4 Formation des opérateurs

La loi fédérale restreint l'utilisation de ce dispositif aux médecins ayant reçu une formation en chirurgie cardiaque et notamment à l'usage des systèmes laser. La formation de l'opérateur à l'utilisation du Système Laser CardioGenesis doit inclure une formation à l'utilisation de la console laser et de la pièce à main SoloGrip III ainsi qu'une formation clinique adéquate.

Le Système Laser CardioGenesis doit être exclusivement utilisé par du personnel ayant suivi avec succès une formation à l'utilisation du Système Laser CardioGenesis, agréé par CryoLife. La formation inclut des cours pratiques et théoriques sur:

- les questions ayant trait à la sélection des patients;
- la technique TMR;
- les questions ayant trait à la gestion des patients.

Formation à l'utilisation des systèmes laser

L'American National Standards Institute propose les normes suivantes pour l'utilisation des lasers en médecine et en chirurgie:

ANSI Z136.3, "American National Standard for Safe Use of Lasers in Health Care Facilities" 2005.

ANSI Z136.1, "American National Standard for Safe Use of Lasers" 2007.

Pour toute autre information concernant la formation, appelez le 1-800-741-7062 (Etats Unis et Canada) et le +1-770- 419-3355 (International).

11.5 Mécanisme d'action

Le(s) mécanisme(s) par lequel/lesquels la TMR soulage l'angine n'est pas/ne sont pas connu(s). Les théories actuelles incluent, outre la possible contribution d'un effet placebo, les hypothèses suivantes:

- Une irrigation accrue du myocarde par le biais des canaux créés;
- Une collatéralisation accrue par l'angiogenèse
- Une diminution des symptômes résultant de l'interruption du fonctionnement de la fibre nociceptive;
- De possibles micro-infarctus du myocarde.

12. MANUEL DU PATIENT

La brochure intitulée "Informations destinées aux patients qui envisagent une Revascularisation Transmyocardique" fournit aux patients potentiels des informations générales concernant les risques et les avantages éventuels associés à la TMR.

13. EXCLUSION DE RESPONSABILITE CONCERNANT LE PRODUIT

CryoLife a consacré toute l'attention possible à la fabrication de ce dispositif. CRYOLIFE EXCLUT TOUTE GARANTIE - EXPRESSE OU IMPLICITE PAR EFFET DE LA LOI OU AUTRE - ET NOTAMMENT TOUTE GARANTIE IMPLICITE DE BONNE QUALITE MARCHANDE OU ADEQUATION A UN USAGE DONNE, PUISQUE LA MANIPULATION, LE STOCKAGE, LA REUTILISATION ET LA RE-STERILISATION DU DISPOSITIF PAR L'UTILISATEUR, AINSI QUE DES FACTEURS SPECIFIQUES RELATIFS AU PATIENT, AU DIAGNOSTIC, AU TRAITEMENT ET D'AUTRES QUESTIONS INDEPENDANTES DE LA VOLONTE DE CRYOLIFE PEUVENT AFFECTER LE DISPOSITIF ET LES RESULTATS OBTENUS SUITE A SON UTILISATION.

CRYOLIFE DECLINE TOUTE RESPONSABILITE POUR LES DOMMAGES ACCESSOIRES OU INDIRECTS, LE PREJUDICE OU LES FRAIS RESULTANT, DIRECTEMENT OU INDIRECTEMENT, DE L'UTILISATION DU PRESENT DISPOSITIF. CRYOLIFE N'ASSUME ET N'AUTORISE AUCUNE AUTRE PERSONNE A ASSUMER EN SON NOM AUCUNE AUTRE RESPONSABILITE RELATIVE AUDIT DISPOSITIF.

14. PICTOGRAMMES

STERILE EO = Stérilisé à l'oxyde d'éthylène

 = Attention

REF = Référence

SN = N° de série

 = Ne pas réutiliser

LOT = Code du lot

 = Date limite d'utilisation

LATEX = Non fabriqué avec du latex naturel

QTY = Quantité

 = Ne pas utiliser si l'emballage est détérioré

 = Lire le mode d'emploi

 = Ne pas re-stériliser

 = Non pyrogène

CAL = Facteur de calibrage

RxONLY

Représentant agréé dans l'Union Européenne

EC REP

Représentant UE
CryoLife Europa, Ltd.
Bramley House
The Guildway
Old Portsmouth Road
Guildford, Surrey GU3 1LR
Royaume Uni
+44 (0) 1483 441030
+44 (0) 1483 452860



CryoLife®
Life Restoring Technologies®

Fabricant



www.cardiogenesis.com

CryoLife, Inc.
1655 Roberts Boulevard, NW
Kennesaw, Georgia 30144
Etats Unis
1-800-741-7062, Etats Unis et Canada
1-770-419-3355, International
770-590-3753, Fax

CryoLife, Life Restoring Technologies la snowflake conception, CardioGenesis et SoloGrip les marques appartiennent à CryoLife, Inc.

Toutes les autres marques citées dans le document sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

© (2015) CryoLife, Inc. Tous droits réservés.

LC0001.002 (01/2015)



SoloGrip® III Handpiece

SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN

Parte del Sistema de Láser de Holmio: YAG para TMR

Número de Catálogo HP-SG3

INSTRUCCIONES DE USO

Precaución: Solo bajo prescripción médica. Las leyes federales de Estados Unidos restringen la venta de este dispositivo estableciendo que solo debe ser realizada por un médico o bajo prescripción facultativa. Las leyes federales de Estados Unidos restringen asimismo la venta de este dispositivo a médicos que hayan recibido formación en la cirugía cardíaca con láser incluyendo el funcionamiento de los sistemas de láser.

Precaución: El uso de este dispositivo está restringido a pacientes que hayan firmado un formulario de consentimiento específico para el procedimiento con el fin de asegurar que se le hayan explicado al paciente y que éste comprenda totalmente los riesgos asociados a la TMR.

¡IMPORTANTE!

- El Aplicador SoloGrip III es un instrumento quirúrgico frágil. Proceda con precaución tanto a la hora de extraer el contenido del envase como de utilizar el dispositivo. La aplicación de una tensión o fuerza excesiva sobre la fibra óptica contenida en el aplicador podría provocar daños en el dispositivo o el funcionamiento incorrecto del mismo.
- Coloque siempre la consola de láser cerca del campo estéril. Coloque el acoplador de la fibra blanco cerca del lugar de la intervención con el fin de reducir la tensión sobre la fibra cuando se utilice el aplicador.
- No doble la fibra óptica en ángulos pronunciados. Si observara roturas o fracturas en la fibra óptica, interrumpa inmediatamente el uso del dispositivo y reemplace el aplicador por uno nuevo.
- Cada Aplicador SoloGrip III se suministra estéril para un único uso. No reutilice o reesterilice el dispositivo. Cualquier intento de limpiar y reesterilizar el dispositivo puede causar daños en la fibra óptica.
- Inspeccione el envase precintado estéril antes de abrirlo con el fin de asegurarse de que esté intacto. El producto solo es estéril si el envase no está abierto y no presenta ningún tipo de daños. Si el envase estuviera abierto o dañado, o si se hubiera roto el precinto, el contenido podría no ser estéril con el riesgo subsiguiente de infección para el paciente.

STERILE EO = Esterilizado con Óxido de Etileno



= No Reutilizar



= Precaución



= No Utilizar el Producto si el Envase Está Dañado



= No fabricado con látex de caucho natural



= Consultar las Instrucciones de Uso



= No Reesterilizar



= No Pirogénico

RxONLY

1. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El Sistema de Láser de Holmio:YAG para TMR CardioGenesis (Sistema de Láser CardioGenesis) está formado por una consola de láser de Holmio:YAG CardioGenesis y un Sistema de Administración de Aplicador. La radiación láser emitida por el sistema tiene una longitud de onda de aproximadamente 2,1 micras, que se encuentra en el rango del infrarrojo medio (invisible) del espectro electromagnético. Para esta longitud de onda de láser, el agua es el agente absorbente meta. Este láser emite pulsos de radiación láser de 200 microsegundos a una velocidad de repetición de pulsos de 5 Hercios. El sistema limita la potencia media máxima nominal a 7 vatios (1,4 Julios/pulso). Estos pulsos no están sincronizados con el ciclo cardíaco y no hay una guía láser visible.

La energía de láser se administra al tejido meta mediante la fibra óptica de un diámetro de aproximadamente 1 mm. La fibra óptica está integrada en el Aplicador SoloGrip III, gracias al cual es posible controlar la fibra óptica con una sola mano.

2. INDICACIONES DE USO

La revascularización transmiocárdica (TMR) con el Sistema de Láser CardioGenesis está indicada para el tratamiento de pacientes con angina estable (Clase 4 de la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS)) refractaria al tratamiento médico y secundaria a arteriosclerosis de las arterias coronarias demostrada objetivamente y con una región del miocardio con isquemia reversible no susceptible a la revascularización coronaria directa.

3. CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones conocidas.

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los pacientes que eran pacientes con angina inestable (definida como no susceptible a la retirada de las medicaciones antianginosas intravenosas), experimentaron una mortalidad perioperatoria del 11% (16/150) (cirugía + 30 días) frente al 5% (7/132) en pacientes que no requerían medicación antianginosa intravenosa.
- En el Estudio Posterior a la Aprobación de 358 pacientes tratados con el Aplicador SoloGrip III o PEARL 5.0, los pacientes con fracciones de eyección $\leq 30\%$ tenían mayor riesgo de muerte que los pacientes con fracciones de eyección $>30\%$.
- No debe tratarse el miocardio en la zona de un trombo mural ventricular debido a la posibilidad de formación de émbolos.

4.1 Peligro de Explosión o de Incendio – No utilice el láser en presencia de sustancias inflamables, incluyendo gases, anestésicos, productos de limpieza, materiales combustibles u otras sustancias volátiles.

- A menos que se mantengan húmedos, la radiación láser podría provocar la ignición de los materiales combustibles o inflamables (como por ejemplo gases, paños o batas quirúrgicas) en el campo quirúrgico.
- Rodee el campo quirúrgico con toallas o gases húmedas.
- Modifique todos los demás materiales inflamables con el fin de hacerlos ignífugos (paños o batas quirúrgicas resistentes al fuego). Reduzca al máximo la exposición al oxígeno, ya que este elemento incrementa la combustibilidad de los materiales expuestos a la radiación láser.
- El Aplicador SoloGrip III solo puede utilizarse con la consola de láser CardioGenesis.

4.2 Radiación Láser – El láser está clasificado como un producto de láser de la Clase IV según la definición del Título 21 del Código de Reglamentos Federales, Sección 1040.10(b)(11).

- Evite en todo momento la exposición a la radiación láser durante la instalación y el uso de este láser, ya que la radiación reflejada podría provocar lesiones en la piel o en los ojos.
- NO MIRE DIRECTAMENTE al haz del láser de Holmio:YAG, ya que ello podría provocar lesiones oculares permanentes.
- Proteja los ojos del paciente cubriéndolos con una gasa húmeda o con gafas de protección.
- Todo el personal de quirófano debe utilizar protección ocular con una densidad óptica mínima de 3 a una longitud de onda 2,1 μm mientras se esté utilizando el láser.

4.3 Formación del Médico

El Sistema de Láser CardioGenesis solo debe ser utilizado por cirujanos que hayan recibido la formación apropiada.

El Aplicador SoloGrip III es un instrumento quirúrgico frágil. Proceda con precaución tanto a la hora de extraer el contenido del envase como de utilizar el dispositivo. La aplicación de una tensión o fuerza excesiva sobre la fibra óptica contenida en el aplicador podría provocar daños en el dispositivo o el funcionamiento incorrecto del mismo.

4.4 Manipulación y Esterilización del Aplicador SoloGrip III

- Inspeccione el envase precintado estéril antes de abrirlo con el fin de asegurarse de que esté intacto. El producto solo es estéril si el envase no está abierto y no presenta ningún tipo de daños. Si el envase estuviera abierto o dañado, o si se hubiera roto el precinto, el contenido podría no ser estéril con el riesgo subsiguiente de infección para el paciente. No utilice el producto después de la "Fecha de caducidad" indicada en el envase del mismo.

- El Aplicador SoloGrip III está esterilizado con gas de óxido de etileno y es un producto desechable diseñado exclusivamente para un único uso. **No reutilice o reesterilice el dispositivo. Cualquier intento de limpiar y reesterilizar el dispositivo puede causar daños en la fibra óptica.** La reesterilización podría afectar adversamente al funcionamiento mecánico correcto con el riesgo consiguiente de lesiones en el paciente.
- Coloque siempre la consola de láser cerca del campo estéril. Coloque el acoplador de la fibra blanco cerca del lugar de la intervención con el fin de reducir la tensión sobre la fibra cuando se utilice el aplicador.
- No doble la fibra óptica en ángulos pronunciados. Si observara roturas o fracturas en la fibra óptica, interrumpa inmediatamente el uso del dispositivo y reemplace el aplicador por uno nuevo.

Riesgo biológico – Después de su utilización, manipule y deseché el Aplicador SoloGrip III siguiendo los procedimientos apropiados para los materiales que supongan un riesgo biológico.

4.5 Precauciones durante la TMR

- Evite la carga de fluidos del paciente inmediatamente antes del procedimiento de TMR o durante el mismo, ya que la carga de fluidos se ha asociado a un mayor índice de mortalidad en los estudios clínicos.
- El operador debe efectuar una pausa de 1/2-2 minutos entre la creación de cada 2-5 canales de TMR ya que de esta manera pueden reducirse las probabilidades de arritmias ventriculares después del tratamiento.
- El tratamiento TMR debe limitarse a las dos terceras partes inferiores del ventrículo izquierdo con el fin de evitar la válvula mitral y la interrupción del sistema de conducción cerca del surco AV.
- Una aplicación típica del dispositivo crea el menor número de canales de TMR, produciendo una densidad de 1 canal de TMR/cm² en el miocardio isquémico. Los beneficios de la creación de una mayor cantidad de canales (> 40), bien sea para tratar zonas más amplias o para conseguir una densidad de canales mayor, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales de eventos adversos para cada paciente. En un estudio IDE (Exención de Dispositivo de Investigación) de los Aplicadores PEARL 5.0 y PEARL 8.0 se produjeron tres muertes en 70 pacientes (4,3%). Esos tres pacientes recibieron 50 canales de TMR. Cuando se evaluaron todos los datos del Estudio Posterior a la Aprobación del Aplicador SoloGrip III junto con los datos del estudio IDE los Aplicadores PEARL 5.0 y PEARL 8.0, los pacientes con >40 canales de TMR presentaban un índice de mortalidad del 6,0% frente a una cifra del 1,7% en el caso de los pacientes con ≤ 40 canales.
- El cirujano debe tener un desfibrilador disponible inmediatamente durante la totalidad del procedimiento quirúrgico.
- Si el paciente experimenta fibrilación ventricular durante el procedimiento, es necesario interrumpir el procedimiento y tratar la arritmia de la manera apropiada.
- Los pacientes que reciban tratamientos anticoagulantes de menor reversibilidad (como por ejemplo Plavix®) deben cambiarse a heparina al menos cinco días antes del procedimiento con el fin de poder revertir con mayor facilidad la anticoagulación.
- Los pacientes deben interrumpir los tratamientos antiplaquetarios (como por ejemplo Plavix) al menos cinco días antes de someterse al procedimiento de TMR.
- Debe considerarse la administración de fármacos antiarrítmicos durante el período postoperatorio inmediato con el fin de reducir las probabilidades de experimentar arritmias.

5. EVENTOS ADVERSOS

5.1 Eventos Adversos Observados

En el ensayo aleatorio de la TMR utilizando el Sistema de Láser CardioGenesis con el Aplicador SoloGrip III frente al tratamiento médico (MM) participaron 275 pacientes que fueron objeto de seguimiento durante 204 años-paciente.

Hubo una muerte intraoperatoria en el grupo de TMR, concretamente en un paciente que no se sometió a TMR - el paciente desarrolló fibrilación ventricular que no pudo convertirse durante la preparación del corazón para la TMR. Durante los 30 días posteriores a la TMR, otros cinco pacientes murieron debido a causas cardíacas y otro murió por causas pulmonares. En el grupo de MM, dos pacientes murieron durante los 30 días posteriores a la inclusión en el estudio, en ambos casos debido a causas cardíacas. Durante el seguimiento de 12 meses, otros nueve pacientes del grupo de TMR murieron (seis de ellos debido a causas cardíacas y otros tres debido a causas renales, fallo orgánico multisistémico y muerte súbita respectivamente); en el grupo de MM murieron otros cinco pacientes (en todos los casos debido a causas cardíacas).

Los eventos adversos fueron examinados por un Comité de Control de la Seguridad y los Datos independiente y con enmascaramiento.

5.2 Eventos Adversos Potenciales

Los eventos adversos asociados potencialmente al uso de la TMR incluyen (en orden alfabético):

- Exposición Accidental al Láser
- Lesión de la Vía de Conducción
- Daños en la Válvula Mitral
- Infarto Agudo de Miocardio
- Fallo Cardíaco Congestivo
- Complicaciones Pulmonares
- Arritmia
- Muerte
- Angina Inestable
- Accidente Cerebrovascular

Tabla 1: Porcentaje y Número de Pacientes (n) con Eventos Adversos del Ensayo Pivotal de la TMR con el Aplicador SoloGrip III Frente al Tratamiento Médico

Todos los pacientes del ensayo aleatorio (n = 275).

Registrados desde 1996-1998.

Incluye todos los eventos adversos, relacionados y no relacionados con la TMR, ordenados alfabéticamente.

Evento Adverso	TMR (n=132)		MM (n=143)	
	Tempranos (0 a 30 días) % N° de eventos	Total (0 días a 1 año) % N° de eventos	Tempranos (0 a 30 días) % N° de eventos	Total (0 días a 1 año) % N° de eventos
Cualquier Evento Adverso	39% (51)	55% (72)	22% (31)	56% (80)
Angina/Dolor Torácico Requiriendo Rehospitalización	2,3% (3)	17% (22)	16% (23)	44% (63)
Arritmia, Atrial	9,8% (13)	11% (14)	0,7% (1)	0,7% (1)
Arritmia, Fibrilación Ventricular Operatoria (Op VF)	8,3% (11)	N/A	N/A	N/A
Arritmia, Otra Arritmia Ventricular	12% (16)	13% (17)	0% (0)	0% (0)
Fallo Cardíaco Congestivo	3,8% (5)	5,3% (7)	1,4% (2)	4,2% (6)
Muerte (todas las causas)	5,3% (7)	13% ^a	1,6% (2)	8,6% ^a
Disnea	0% (0)	0% (0)	1,4% (2)	8,4% (12)
Hipotensión	9,8% (13)	11% (14)	0% (0)	0% (0)
Infarto de Miocardio				
Infarto de Miocardio con Onda Q	0,8% (1)	1,7% ^a	0,8% (1)	3,8% ^a
Infarto de Miocardio sin Onda Q	4,5% (6)	12% ^a	0,8% (1)	6,7% ^a
Efusión Pleural	0% (0)	2,3% (3)	0% (0)	0% (0)
Insuficiencia Respiratoria	3,0% (4)	3,0% (4)	0% (0)	0% (0)
Infección Sistémica	1,5% (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Transfusión Requerida				
Debido a Pérdida de Sangre de la TMR	0% (0)	N/A	N/A	N/A
Debido a otras Razones	1.5% ^b (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
No Estable Requiriendo I.V. Antianginosos	1,5% (2)	17% (22)	19% (27)	48% (68)

Los siguientes eventos solo se observaron una vez en los pacientes tratados con TMR: reacción alérgica, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hemotórax, cardiomiopatía, pericarditis, edema periférico, neumotórax, embolismo pulmonar. Los siguientes eventos solo se observaron una vez en los pacientes tratados con MM: choque cardiogénico, deshidratación, neumonía.

^a Estimación de Kaplan-Meier.

^b Uno debido a sangrado GI y uno debido a anemia pre-existente.

Nota: Algunos pacientes experimentaron más de un evento adverso.

Tabla 2: Resultados Principales de la Seguridad y la Efectividad a 12 m del Ensayo Pivotal de la TMR con el Aplicador SoloGrip III Frente al Tratamiento Médico

Todos los pacientes del ensayo aleatorio (n = 275).
Registrados desde 1996-1998.

	TMR (n=132)	MM (n=143)	Diferencia (TMR-MM) [CI] ^a
Mejora de la Angina ^b	76% (58/76)	32% (16/50)	44%* [28%, 60%]
Resultados de la Exploración con Talio ^c (n=61)			
Media ± SD Δ Alcance de la Isquemia %	-0,9 ± 9,4	-0,6 ± 10,8	-0,3 [-5,0, 5,6]
Media ± SD Δ Alcance de Defectos en Reposo %	1,6 ± 12,5	2,2 ± 11,8	-0,6 [-5,9, 7,1]
Ausencia de Mortalidad por Todas las Causas			
Supervivencia a los 30 Días	95%	98%	3,7%* [-1%, 8%]
Supervivencia	87% ^d	91% ^d	4,9% [-2,5%, 12,3]
Supervivencia sin Eventos ^e	55% ^d	31% ^d	24%* [12%, 35%]
Ausencia de Fallo del Tratamiento ^f	74% ^d	48% ^d	26%* [16%, 38%]
Ausencia de Hospitalización por Causas Cardíacas	61% ^d	33% ^d	28%* [17%, 39%]
Uso de Medicación			
Reducción de los Bloqueantes de los Canales de Calcio (% Pts)	56%	24%	32%* [14%, 50%]
Reducción de los Betabloqueantes (% Pts)	39%	17%	22%* [6%, 39%]
Reducción de los Nitratos (% Pts)	39%	24%	15%* [-2%, 31%]
Calidad de Vida (Puntuación DASI) ^g	21 ± 14	12 ± 11	9 [3,1, 14,9]
Pruebas de Esfuerzo con Ejercicio (Cinta Sin Fin)			
Tiempo de Ejercicio Total (min.)	7,9 ± 4,5	6,2 ± 5,6	1,7 [-0,6, 4,0]
Carga de Trabajo Total (METS)	5,0 ± 0,7	3,9 ± 0,8	1,1 [0,0, 2,1]

*p<0,05, Valor P calculado utilizando el test exacto de Fisher, de dos colas para proporciones, test t de Student, de 2 colas para variables continuas, o prueba de rango logarítmico para las estimaciones de Kaplan-Meier

^aCI = Intervalo de confianza del 95% por aproximación normal.

^bMejora de la Angina Mejora de los síntomas de la angina con respecto a la base de referencia a los 12 meses mediante (2) Clases de la Sociedad Cardiovascular Canadiense en pacientes que estaban disponibles en el seguimiento de 12 meses.

^cExploraciones con Talio: Un valor negativo indica una mejora en un parámetro. Un valor positivo indica un empeoramiento en un parámetro.

^dEstimación de Kaplan-Meier.

^eSupervivencia sin Eventos: Ausencia de muerte, Infarto de miocardio con onda Q, hospitalización por causas cardíacas, cirugía de bypass coronario (CABG) o intervención percutánea.

^fFallo del Tratamiento: Muerte, Infarto de miocardio con onda Q, dos hospitalizaciones cardíacas en un período de tres meses, tres hospitalizaciones cardíacas en un período de un año o imposibilidad de suspender las medicaciones antianginosas IV durante al menos 48 horas después de al menos dos intentos.

^gDASI: Índice de Actividad de Duke para la calidad de vida. Un puntuación más elevada indica una mejor calidad de vida.

6. ESTUDIOS CLÍNICOS

TMR FRENTE A TRATAMIENTO MÉDICO (MM)

Propósito: El propósito de este estudio consistía en comparar la TMR con el MM. La TMR se efectuó utilizando el Aplicador SoloGrip III. **Las medidas principales de los resultados** fueron la mejora de la angina, la mortalidad, la supervivencia sin eventos, el fallo del tratamiento, los cambios en la perfusión medidos mediante exploraciones con talio y la frecuencia de las rehospitalizaciones cardíacas.

Diseño y Pacientes: Este ensayo multi-centro, prospectivo, aleatorio controlado se efectuó en 18 centros de los Estados Unidos. En el plan del estudio original se incluyeron 160 pacientes entre marzo de 1996 y febrero de 1997; 74 para la TMR y 86 para el MM. Los 160 pacientes han completado un seguimiento de un año. Entre febrero de 1997 y el 30 de julio de 1998 se incluyeron 115 pacientes adicionales (58 para la TMR, 57 para el MM) en el estudio. Así pues, se incluyeron un total de 275 pacientes en el estudio hasta el 30 de julio de 1998; 132 se asignaron aleatoriamente a la TMR y 143 se asignaron aleatoriamente al MM. Las características de referencia y los factores de riesgo cardíaco eran similares entre los dos grupos. Antes de 12 meses, 46 pacientes del grupo de MM cumplieron un criterio de fallo del tratamiento definido *a priori*, volverse inestables, y se retiraron del estudio y se incluyeron en un estudio distinto del uso de la TMR en pacientes inestables, dejando un total de 97 pacientes en el grupo de MM.

Métodos: La TMR se efectuó mediante una toracotomía lateral. El aplicador, que contenía un conjunto de fibra óptica, se aplicó a la superficie del ventrículo izquierdo. A medida que la fibra avanzaba a través de la pared, se administró energía de láser pulsado al miocardio hasta que la punta de la fibra óptica alcanzó la cavidad del ventrículo izquierdo. Los canales de TMR se situaron a una distancia entre sí de alrededor de 1 cm. El número de canales creados fue de entre 16 y 87 (media 39), utilizando una energía media de 1,4 Julios por pulso (rango 1,2-1,6 J/pulso) y una media de 14 pulsos/canal.

Resultados: En la Tabla 2 se indican los resultados principales de la seguridad y la efectividad. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la angina y en la supervivencia a los 12 meses (sin eventos, ausencia de fallo del tratamiento y ausencia de rehospitalización cardíaca). No hubo ninguna diferencia aparente en la perfusión medida mediante exploraciones con talio (Tabla 2). Las estimaciones de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 12 meses fueron similares entre los dos grupos: 87% para los pacientes tratados con TMR y 91% para los pacientes de MM.

En el grupo de la TMR, cinco de 23 (22%) pacientes tratados antes de julio de 1996 murieron durante los 30 días posteriores al procedimiento. Los investigadores atribuyeron estas muertes a la "carga de fluidos" de los pacientes en preparación para la TMR, manipulación del corazón y la no realización de pausas entre la creación de los canales. Estas prácticas se modificaron en junio de 1996.

Entre julio de 1996 y la finalización del proceso de inclusión de pacientes en julio de 1998, otros 109 pacientes se sometieron a TMR en el estudio. En este grupo, la mortalidad a los 30 días fue del 1,8% (2/109).

Estudio Posterior a la Aprobación de la TMR

Propósito: El propósito de este estudio consistía en definir en mayor medida las características de la enfermedad de los pacientes que se sometían a TMR y los predictores de la mortalidad postoperatoria temprana (30 días) (factores de riesgo). La TMR se efectuó utilizando el Aplicador SoloGrip III y el Aplicador PEARL 5.0

Diseño y Pacientes: Este estudio posterior a la aprobación multi-centro, de brazo único, no aleatorio se efectuó en 18 centros de los Estados Unidos entre marzo de 1999 y febrero de 2010. En el estudio se incluyeron un total de 358 pacientes sometidos a tratamiento TMR [286 pacientes retrospectivos (después de la aprobación previa a la comercialización pero antes de la aprobación del estudio posterior a la aprobación) y 72 pacientes prospectivos]. Todos los pacientes se encuadraban en el momento del procedimiento en la Clase IV de angina de la CCS y tenían una fracción de eyección $\geq 25\%$ (media = 48, $1 \pm 11,1$). Los criterios de valoración para el estudio fueron la mortalidad temprana debida a todas las causas y los eventos adversos cardiovasculares importantes tempranos (MACE), incluyendo muertes debidas a causas cardíacas, accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio con y sin onda Q, fallo cardíaco congestivo y arritmias significativas. Estos datos se compararon con los datos del estudio de TMR previo a la aprobación ($n = 132$). La experiencia del operador se estableció evaluando la relación entre el número de procedimientos de TMR y la mortalidad y los MACEs de los pacientes.

Métodos: Se recabó el historial médico y la información del procedimiento para todos los pacientes. La agrupabilidad de los pacientes retrospectivos y prospectivos se aseguró mediante los procedimientos de inclusión y las similitudes entre los datos demográficos y los historiales médicos. Los pacientes fueron objeto de seguimiento en el hospital y después del alta durante 30 días de calendario a partir del procedimiento de TMR. Durante este periodo de 30 días se recopilaron todas las muertes o MACEs.

Resultados: El seguimiento de 30 días se completó para todos los pacientes (100%). Se registraron ocho muertes (2,2%) durante los 30 días posteriores a la TMR; 6 de ellas se debieron a causas cardíacas y las otras dos a otras causas no cardíacas. No hubo una diferencia significativa ($p = 0,66$) entre la mortalidad temprana de los pacientes retrospectivos (2,1%) y los pacientes prospectivos (2,8%). Sin embargo, la mortalidad temprana fue estadísticamente reducida ($p = 0,0033$) en los pacientes del grupo posterior a la aprobación (2,2%) en comparación de los pacientes del grupo previo a la aprobación (5,3%). El análisis univariante de la cohorte de 358 pacientes indicó que los pacientes con fracciones de eyección $\leq 30\%$ ($n = 27$) presentaban un incremento de la mortalidad estadísticamente significativo en comparación con los pacientes con fracciones de eyección $>30\%$ ($n = 331$; 11,1% frente a 1,5%, $p = 0,0167$).

Hubo 43 MACEs que se produjeron en 33 pacientes, lo que supuso un índice de eventos de 30 días del 9,2%. La arritmia significativa representó la mayor proporción de MACEs ($n = 25$, 58%), seguida por el fallo cardíaco congestivo ($n = 8$, 19%), la muerte por causas cardíacas ($n = 6$, 14%), el infarto de miocardio sin onda Q ($n = 2$, 5%), el infarto de miocardio con onda Q ($n = 1$, 2%) y el accidente cerebrovascular ($n = 1$, 2%). No hubo una diferencia estadística en el índice de MACEs de 30 días entre los pacientes incluidos en el estudio prospectiva y retrospectivamente ($p = 0,82$). El número de canales de TMR fue el único predictor estadísticamente significativo de los MACEs en el estudio. Los pacientes con ≥ 40 canales ($n = 83$) tuvieron un índice de MACEs estadísticamente mayor en comparación con el de los pacientes con < 40 canales ($n = 273$; 18,7% frente a 7,0%, $p = 0,0095$).

Los primeros dos pacientes de TMR del cirujano ($n = 49$) y los primeros tres pacientes de TMR del centro ($n = 57$) se consideraron la curva de aprendizaje. Hubo un ligero incremento, no significativo estadísticamente, en la mortalidad temprana durante la curva de aprendizaje del cirujano (4,1% frente a 1,9%, $p = 0,3010$). Sin embargo, el número de pacientes con al menos un MACE durante la curva de aprendizaje del cirujano fue estadísticamente mayor que el del periodo posterior (18,4% frente a 7,8%, $p = 0,0293$). La diferencia más notable se produjo en las arritmias, con una ocurrencia del 16,3% durante la curva de aprendizaje frente al 5,2% en los pacientes tratados posteriormente ($p = 0,0091$). No se observó una diferencia estadística en los MACEs entre los pacientes tratados durante la curva de aprendizaje del centro y los pacientes tratados con posterioridad a la misma.

Entre las fortalezas del Estudio Posterior a la Aprobación se incluye el seguimiento del 100% de los pacientes incluidos en el estudio y el gran número de centros en el que éstos fueron tratados. Entre las debilidades del estudio se incluyen la lentitud del procedimiento de inclusión y el uso de pacientes retrospectivos.

7. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES Y TRATAMIENTO

7.1 Poblaciones de Pacientes Específicas

La seguridad y la efectividad del Sistema de Láser CardioGenesis no se han establecido para las siguientes poblaciones específicas:

- pacientes de menos de 18 años de edad;
- pacientes gestantes o durante el parto;
- madres lactantes;
- pacientes con enfermedad hepática activa, fallo renal, cáncer o infección importante;
- pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 25%;
- pacientes con válvulas cardíacas mecánicas;
- pacientes con angina de clase III de la CCS o mejor;
- pacientes con isquemia miocárdica limitada a la pared ventricular derecha;
- pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio con onda Q durante las últimas tres semanas;
- pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio sin onda Q durante las últimas dos semanas.

8. INFORMACIÓN SOBRE LA ASESORÍA AL PACIENTE

El uso del dispositivo está limitado a pacientes que firmen un consentimiento informado con el fin de asegurar que se les hayan explicado y hayan comprendido totalmente los riesgos asociados a la TMR (solo en los Estados Unidos).

Debe informarse a los pacientes de que la reducción de la angina puede producirse gradualmente, de que deben continuar tomando sus medicaciones antianginosas y de que la necesidad de dichas medicaciones se reevaluará en visitas subsiguientes.

También debe informarse a los pacientes de los riesgos del procedimiento, incluyendo la posibilidad de:

- recurrencia de la angina;
- progresión de la isquemia miocárdica;
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca;
- arritmia cardíaca;
- muerte.

9. CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS

El Sistema de Láser CardioGenesis se ha sometido a ensayos y cumple los requisitos de las normas nacionales e internacionales que se indican a continuación:

- IEC 60601-1-1:2000 Equipos Eléctricos en la Práctica Médica, Requisitos Generales de Seguridad;
- IEC 60601-1-2:2001 Equipos Eléctricos en la Práctica Médica, Requisitos Generales de Seguridad, Norma Colateral; Compatibilidad Electromagnética;
- IEC 60601-2-22:1995 Equipos Eléctricos en la Práctica Médica, Requisitos Particulares de Seguridad para Equipos Láser Terapéuticos y de Diagnóstico;
- 21 CFR 1040.10: Normas Federales sobre el Funcionamiento de los Productos Láser de los Estados Unidos;
- EN 55011:1998 + A1:1999 (Emisiones Radiadas y Conducidas);
- IEC 60825-1:1993 + A1:1997 + A2:2001 (Seguridad de los Productos Láser: Clasificación de los Equipos, Requisitos y Manual del Usuario).

10. CONDICIONES DE SUMINISTRO DEL DISPOSITIVO

10.1 Embalaje

El Sistema de Láser CardioGenesis está formado por la consola de láser de Holmio:YAG y Sistemas de Administración de Aplicador desechables.

La instalación de la consola de láser en el hospital la efectúa personal autorizado por CryoLife®

El Aplicador SoloGrip III de un solo uso se suministra estéril No utilice el producto si el envase está dañado

ESTÉRIL: El Aplicador SoloGrip III está esterilizado con gas de óxido de etileno y se suministra estéril para un único uso. No reutilice o reesterilice el dispositivo. La reesterilización podría afectar adversamente al funcionamiento mecánico correcto con el riesgo consiguiente de lesiones en el paciente. Inspeccione cuidadosamente el envase estéril en busca de daños o defectos antes del uso.

PRECAUCIÓN: Instrumento quirúrgico frágil. Proceda con precaución a la hora de extraer el contenido del envase. La aplicación de una tensión o fuerza excesiva sobre la fibra óptica contenida en el aplicador podría provocar daños en el dispositivo o el funcionamiento incorrecto del mismo.

10.2 Almacenamiento

El Aplicador SoloGrip III debe almacenarse en un lugar limpio y seco con unas condiciones que ofrezcan protección contra los extremos de temperatura y humedad. Con el fin de evitar daños en el dispositivo, no coloque otros objetos sobre el envase del dispositivo. Debe practicarse la rotación de existencias adecuada.

10.3 Manipulación

El Aplicador SoloGrip III contiene elementos de fibra óptica frágiles. Manipule cuidadosamente el instrumento en todo momento. Coloque la consola de láser cerca del campo estéril. Coloque el acoplador de la fibra blanco cerca del lugar de la intervención con el fin de reducir la tensión sobre la fibra cuando se utilice el aplicador. No agarre la fibra óptica durante las pruebas o el uso. No doble la fibra óptica en ángulos pronunciados. Si observara roturas o fracturas en la fibra óptica, interrumpa inmediatamente el uso del dispositivo y reemplácelo con uno nuevo.

11. INFORMACIÓN SOBRE EL USO CLÍNICO

11.1 Consentimiento Informado del Paciente

Además del consentimiento quirúrgico estándar, también es necesario que cada paciente firme un formulario de consentimiento específico para el procedimiento con el fin de asegurar que se le hayan explicado y haya comprendido totalmente los riesgos asociados a la TMR (solo en los Estados Unidos).

11.2 Instrucciones para el Uso del Dispositivo

El Aplicador SoloGrip III tiene un mango contorneado equipado con un mando deslizante de pulgar que se utiliza para hacer avanzar la óptica y para retraerla después de la formación del canal de TMR. Tres ajustes de tope de profundidad permiten hacer avanzar la fibra hasta tres longitudes diferentes: 2,5 cm, 3,0 cm y 3,5 cm. Puede utilizarse irrigación o una fuente de vacío con la llave de cierre incluida y el Aplicador SoloGrip III según sea necesario.

El Aplicador SoloGrip III está diseñado para el control con una sola mano de la fibra óptica, que está incorporada al dispositivo. El eje de guía del Aplicador SoloGrip III tiene una longitud de aproximadamente 14 cm y un diámetro exterior de 3,8 mm. El eje de guía distal se curva 90 grados y la punta incluye una copa de vacío blanda y flexible de 12 mm de diámetro.

La porción distal del Aplicador SoloGrip III está equipada con un mando de rotación que permite girar manualmente el eje de guía. Puede fijarse una fuente de vacío al Aplicador SoloGrip III con el fin de mejorar la estabilización de la copa de vacío en la superficie del corazón o puede utilizarse irrigación canalizándola a través de la válvula de la llave de paso incluida para mantener el epicardio húmedo.

11.3 Inspección Antes del Uso

Inspeccione cuidadosamente el envase estéril en busca de daños o defectos antes de abrirlo. No utilice el producto después de la Fecha de caducidad indicada en el envase. Si el envase estéril no estuviera intacto o si el envase o el producto presentara cualquier tipo de defecto, no utilice el producto y póngase en contacto con su representante de CryoLife para que le informe sobre el procedimiento a seguir para la devolución.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA DEL DISPOSITIVO

1. Efectúe una prueba de disparo del láser antes de proceder a la preparación del paciente.
 - a. Extraiga la fibra de prueba del láser CardioGenesis, suministrada por separado, del envase. Retire las tapas de plástico de los extremos e inspeccione las conexiones de la fibra antes del uso.
 - b. Instale el conector de la fibra de prueba en la apertura del láser en la consola de láser. Llene de agua una palangana no metálica pequeña aproximadamente hasta la mitad. Nota: El uso de una cantidad insuficiente de agua o de una palangana de metal puede provocar daños en la fibra de prueba o lesiones en el usuario.
 - c. Ajuste el láser al factor de calibración indicado en la etiqueta del envase desechable. Póngase gafas de protección láser apropiadas.

- d. Coloque el extremo distal de la fibra de prueba de manera que justo toque la superficie el agua y actúe el interruptor de pedal. La energía de láser de la fibra de prueba debería generar un sonido de chasquido.
 - e. Desconecte la fibra de prueba y seque el extremo distal de la fibra. Coloque de nuevo las dos tapas de los extremos y guarde la fibra de prueba en su envase original.
 - f. Para más información sobre la fibra de prueba, consulte las Instrucciones de Uso de la consola de láser.
2. La enfermera circulante debe rasgar la bolsa exterior del Aplicador SoloGrip III para abrirla y dejar al descubierto la bandeja interna precintada para la enfermera de quirófano.
 3. La enfermera de quirófano debe retirar la tapa Tyvek® de la bandeja y alcanzar el conector de la fibra óptica a la enfermera circulante para conectarlo a la consola de láser

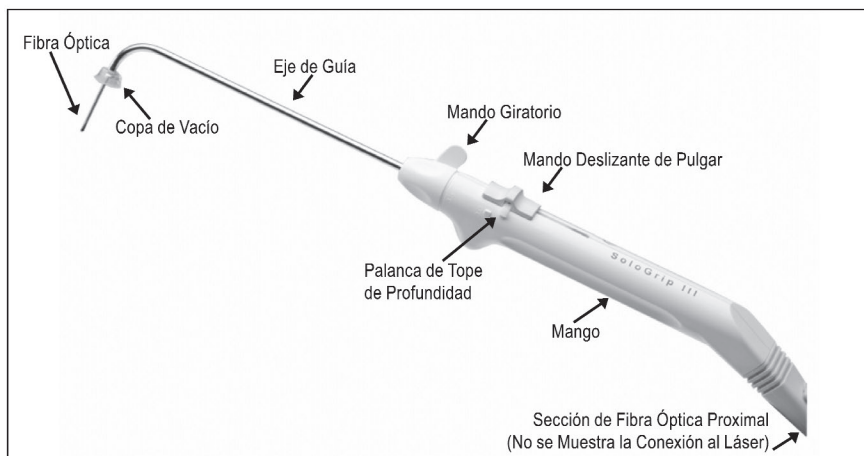


Figura 1.

4. La enfermera circulante debe retirar la tapa de plástico del extremo y fijar el conector de la fibra óptica en la consola de láser.
5. Si va a utilizarse vacío, conecte una línea de vacío estéril a la válvula de la llave de paso en el extremo distal del Aplicador SoloGrip III. Ajuste el vacío a aproximadamente 4-6 pulgadas (102-152 mm) Hg según se desee.
6. Si va a utilizarse irrigación, conecte una solución salina normal a la válvula de la llave de paso en el extremo distal del Aplicador SoloGrip III. Ajuste el caudal a aproximadamente 1 gota por segundo.
7. El láser debe configurarse tal como se explica en las Instrucciones de Uso de la consola de láser.
8. Efectúe una prueba funcional del disparo del Aplicador SoloGrip III en un recipiente de agua estéril o solución salina antes de utilizar el aplicador con el fin de asegurar la administración correcta de la energía de láser a través de la fibra óptica. Compruebe que la fibra óptica esté en contacto con la superficie del agua/solución salina con el fin de proteger la fibra durante la prueba. Asegúrese de que la fibra óptica no entre en contacto con las paredes del recipiente.

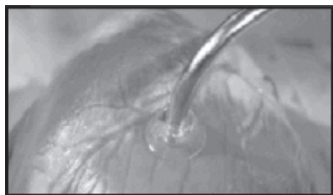


Figura 2.

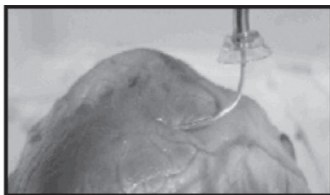
USO CLÍNICO

1. Aspectos clave a tener en cuenta cuando se utilice el Aplicador SoloGrip III.

- El Aplicador PEARL 5.0 es un instrumento quirúrgico delicado que contiene fibra óptica muy delgada.
- Después de la emisión del láser, retraiga la fibra óptica completamente antes de retirar la copa de vacío de la superficie del epicardio.
- No doble la fibra óptica en ángulos pronunciados cuando la haga avanzar o la retraiga a través del miocardio.
- Durante el procedimiento, esté atento a la aparición de chispas a lo largo de la longitud de la fibra óptica. La luz parpadeante en el acoplador durante el uso es algo normal.
- El estado de la fibra óptica debe inspeccionarse con frecuencia con el fin de evitar la aparición de eventos adversos.



a. Sitúe la copa de vacío firmemente colocada contra la superficie del epicardio.



b. La aplicación de presión lateral contra la fibra óptica al retirarla del miocardio puede provocar daños en los componentes de la fibra óptica.

Figura 3.

2. Puede utilizarse vacío con el fin de estabilizar la copa de vacío del Aplicador SoloGrip III contra el epicardio. El aplicador también puede utilizarse sin la función de vacío.
3. Utilice la palanca de tope de profundidad para preseleccionar la longitud de avance de la fibra óptica (2,5 cm, 3,0 cm o 3,5 cm). Empuje la palanca de tope de profundidad hacia la derecha para seleccionar la longitud de avance de la fibra óptica de 2,5 cm. Empuje la palanca de tope de profundidad hacia la izquierda para seleccionar la longitud de avance de la fibra óptica de 3,0 cm. Deje la palanca de tope de profundidad en la posición central para seleccionar la longitud de avance de la fibra óptica de 3,5 cm.
4. Para hacer avanzar la fibra óptica, empuje hacia adelante el mando deslizante con el pulgar mientras actúa el interruptor de pedal para administrar la energía de láser. La energía debe administrarse al área de tratamiento hasta que la fibra óptica penetre la pared ventricular. La penetración de la pared ventricular no debería requerir más de 10-20 pulsos de la consola de láser.
5. Después de la colocación de cada canal de láser, retraiga la fibra óptica por completo en el interior del aplicador antes de posicionar de nuevo la copa de vacío.
6. Al inicio del procedimiento y después de la creación de 2-5 canales, sitúe el láser en el modo de espera (standby), extienda totalmente la fibra óptica y límpiela e inspecciónela. El primer indicio de la rotura de la fibra puede ser una decoloración de la misma. Si se detecta una decoloración o cualquier daño en la fibra óptica, como por ejemplo si ésta se retuerce, quema, funde o rompe, interrumpa el uso del dispositivo y reemplace el Aplicador SoloGrip III con uno nuevo.

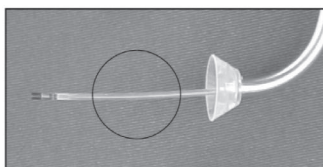


Figura 4.

Precaución: Durante esta inspección se recomienda que la consola de láser esté en el modo de Espera (Standby).

7. Si se está utilizando vacío, rompa rápidamente el sello de vacío levantando la copa de vacío verticalmente en cuanto se haya retraído la fibra óptica.
8. Se recomienda lavar o irrigar el Aplicador SoloGrip III (con un caudal máximo de 50 ml/minuto) después de la creación de alrededor de 10 canales o cuando el interruptor deslizante de pulgar deje de moverse con facilidad.
9. El mando de rotación puede girarse en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj para ajustar la dirección del eje de guía y la fibra óptica.

11.4 Formación del Operador

Las leyes federales de Estados Unidos restringen el uso de este dispositivo a médicos que hayan recibido formación en la cirugía cardíaca con láser incluyendo el funcionamiento de los sistemas de láser. La formación del operador para el uso del Sistema de Láser CardioGenesis debe incluir formación en el uso de la consola de láser y el Aplicador SoloGrip III, así como la formación clínica apropiada.

El Sistema de Láser CardioGenesis solo debe ser utilizado por personal que haya completado satisfactoriamente la formación en el uso adecuado del Sistema de Láser CardioGenesis según lo establecido por CryoLife. La formación incluye formación didáctica y capacitación práctica en las siguientes áreas:

- Consideraciones para la selección de los pacientes;
- Técnica de la TMR;
- Consideraciones para la gestión de los pacientes.

Formación sobre el Uso del Láser

El Instituto Nacional de Normalización Estadounidense (ANSI) ofrece las siguientes normas de práctica para el uso de los láseres en la medicina y en la cirugía:

ANSI Z136.3, "Norma Nacional Estadounidense para el Uso Seguro de Láseres en Instalaciones de Asistencia Sanitaria" 2005.

ANSI Z136.3, "Norma Nacional Estadounidense para el Uso Seguro de Láseres" 2007.

Para más información en lo relativo a la formación, llame al número 1-800-741-7062 (Estados Unidos y Canadá) o al número +1-770-419-3355 (Internacional).

11.5 Mecanismo de Acción

El/los mecanismo(s) mediante el/los que la TMR alivia la angina no se conoce(n). Además de las posibles contribuciones del efecto placebo, las teorías que se barajan actualmente son las siguientes:

- Incremento de la perfusión del miocardio a través de los canales creados;
- Incremento de la colateralización mediante angiogénesis;
- Reducción de los síntomas como resultado de la interrupción de la función de las fibras nerviosas del dolor.
- Posibles microinfartos en el miocardio.

12. MANUAL DEL PACIENTE

El folleto titulado "Información para Pacientes que estén Considerando la Revascularización Transmiocárdica" proporciona información general al posible paciente sobre los riesgos y beneficios asociados al tratamiento de TMR.

13. DIVULGACIÓN DE INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CryoLife ha aplicado un nivel razonable de cuidado y diligencia en la fabricación de este dispositivo CRYOLIFE EXCLUYE TODAS LAS GARANTÍAS, EXPRESAS O IMPLÍCITAS POR MINISTERIO DE LEY O DE OTRAS MANERAS, INCLUYENDO, ENTRE OTRAS, LAS GARANTÍAS IMPLÍCITAS DE COMERCIABILIDAD O ADECUACIÓN, YA QUE LA MANIPULACIÓN, EL ALMACENAMIENTO, LA REUTILIZACIÓN Y LA REESTERILIZACIÓN DE ESTE DISPOSITIVO POR PARTE DEL USUARIO, ASÍ COMO DIVERSOS FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE, EL DIAGNÓSTICO, EL TRATAMIENTO Y OTROS ASPECTOS QUE ESCAPAN AL CONTROL DIRECTO DE CRYOLIFE, AFECTAN TANTO A ESTE DISPOSITIVO COMO A LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON SU USO.

CRYOLIFE NO TENDRÁ RESPONSABILIDAD ALGUNA EN CASO DE PÉRDIDAS, GASTOS O DAÑOS INCIDENTALES O CONSECUENTES RESULTANTES DIRECTA O INDIRECTAMENTE DEL USO DE ESTE DISPOSITIVO. CRYOLIFE NO ASUME, NI AUTORIZA A NADIE A HACERLO EN SU NOMBRE, NINGUNA OTRA RESPONSABILIDAD ADICIONAL EN RELACIÓN CON ESTE DISPOSITIVO.

14. SÍMBOLOS

STERILE EO = Esterilizado con Óxido de Etileno

 = No Reutilizar

 = No Utilizar el Producto si el Envase Está Dañado

 = Precaución

LOT = Código de Lote

 = Consultar las Instrucciones de Uso

REF = Número de Catálogo

 = Fecha de Caducidad

 = No Reesterilizar

SN = Número de Serie

LATEX = No fabricado con Látex de Caucho Natural

 = No Pirogénico

RxONLY

QTY = Cantidad

CAL = Factor de Calibración

Representante autorizado en la Unión Europea

EC REP

Representante en la Unión Europea

CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House

The Guildway

Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey GU3 1LR

Reino Unido

+44 (0) 1483 441030

+44 (0) 1483 452860



CryoLife®

Life Restoring Technologies®

www.cardiogenesis.com

Fabricante



CryoLife, Inc.
1655 Roberts Boulevard, NW
Kennesaw, Georgia 30144
Estados Unidos
1-800-741-7062, Estados Unidos y Canadá
1-770-419-3355, Internacional
770-590-3753, Fax

CryoLife, Life Restoring Technologies la snowflake diseño, CardioGenesis y SoloGrip las marcas registradas son propiedad de CryoLife, Inc.

Todas las demás marcas comerciales utilizadas son propiedades de sus respectivos titulares.

© (2015) CryoLife, Inc. Todos los derechos reservados.

LC0001.002 (01/2015)



Manipolo SoloGrip® III

SISTEMA DI RILASCIO

Parte del Sistema Laser Olmio: YAG per TMR di CardioGenesis

Numero di Catalogo HP-SG3

ISTRUZIONI PER L'USO

Avvertenza: solo Rx. La legge federale degli Stati Uniti limita la vendita di questo dispositivo a un medico o su ordine di un medico (si applica solo alle vendite negli USA). La legge federale degli Stati Uniti limita ulteriormente l'uso di questo dispositivo a medici che siano stati opportunamente formati in chirurgia cardiaca laser, e in particolare sul funzionamento del laser.

Avvertenza: L'uso di questo dispositivo è limitato a pazienti che abbiano firmato un modulo di consenso informato specifico per la procedura per assicurare che i rischi associati alla TMR siano stati completamente spiegati e compresi (soli Stati Uniti).

IMPORTANTE!

- Il manipolo SoloGrip III è uno strumento chirurgico molto delicato. Usare molta cautela quando lo si rimuove dal suo imballaggio e durante l'uso. Uno stress o una tensione eccessivi esercitati sulla fibra ottica contenuta nel manipolo possono dar luogo a danno o malfunzionamento del dispositivo.
- Collocare sempre la console laser vicino al campo sterile. Posizionare l'accoppiatore di fibra bianca vicino al sito operatorio per ridurre al minimo la tensione sulla fibra quando il manipolo è in uso.
- Non piegare la fibra ottica ad angoli acuti. Se nella fibra ottica compaiono rotture o fratture, interrompere immediatamente l'uso e sostituire con un nuovo manipolo.
- Ciascun manipolo SoloGrip III viene fornito sterile e monouso. Non riutilizzare o risterilizzare. Qualsiasi tentativo di pulire o risterilizzare può danneggiare la fibra ottica.
- Ispezionare la confezione sigillata e sterile prima di aprirla. Il prodotto è sterile solo nella confezione chiusa e non danneggiata. Se la confezione è aperta o danneggiata, o se il sigillo è rotto, i contenuti possono non essere sterili e possono causare infezione del paziente.

STERILE EO = Realizzato con l'uso di ossido di etilene



= Non riutilizzare



= Attenzione



= Non usare se la confezione è danneggiata.



= Non fatto con lattice di gomma naturale



= Consultare le istruzioni per l'uso



= Non Risterilizzare



= Non-Pirogeno

RxONLY

1. DESCRIZIONE DEL DIPOSITIVO

Il Sistema Laser Olmio:YAG per TMR di CardioGenesis (CardioGenesis Laser System) si compone di una console laser Olmio:YAG di CardioGenesis e di un Sistema di Rilascio a Manipolo. La radiazione laser emessa da questo sistema ha una lunghezza d'onda di circa 2.1 micron, che è nel range dell'infrarosso medio (invisibile) dello spettro elettromagnetico. L'acqua è l'assorbitore bersaglio per questa lunghezza d'onda laser. Questo laser emette impulsi di radiazione laser di 200 microsecondi a un tasso di ripetizione di impulso di 5 Hertz. Il sistema limita la potenza media massima nominale a 7 watt (1.4 Joule/impulso). Questi impulsi non sono sincronizzati con il ciclo cardiaco, e non vi è un fascio di mira visibile.

L'energia laser viene rilasciata al tessuto bersaglio tramite la fibra ottica con un diametro di circa 1 mm. La fibra ottica è integrata nel Manipolo SoloGrip III, che consente il controllo a una sola mano della fibra ottica stessa.

2. INDICAZIONI PER L'USO

La rivascolarizzazione transmiocardica (TMR) con il CardioGenesis Laser System è indicata per il trattamento di pazienti stabili con angina (Canadian Cardiovascular Society Class 4) refrattaria a trattamento medico e secondaria ad aterosclerosi arteriosa coronarica obiettivamente dimostrata e con una regione del miocardio con ischemia reversibile non riconducibile a rivascolarizzazione coronarica diretta.

3. CONTROINDICAZIONI

Nessuna controindicazione nota.

4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- I pazienti che erano instabili (definiti come non svezabili da farmaci anti-anginosi per via endovenosa) hanno mostrato una mortalità peri-operatoria (chirurgia + 30 giorni) dell'11% (16/150), rispetto al 5% (7/132) in pazienti che non richiedevano farmaci anti-anginosi endovenosi.
- Nello Studio Post Approvazione di 358 pazienti trattati o con il manipolo SoloGrip III o con il PEARL 5.0, pazienti con frazioni di eiezione $\leq 30\%$ erano a rischio di morte più elevato rispetto ai pazienti con frazioni di eiezione $> 30\%$.
- Non trattare il miocardio nella zona di un trombo murale ventricolare sinistro, dato il potenziale per la creazione di emboli.

4.1 Rischio di esplosioni o incendio - Non azionare il laser in presenza di sostanze infiammabili, tra cui gas, anestetici, agenti pulenti, materiali combustibili o altre sostanze volatili.

- Materiali combustibili o infiammabili (p. es. drappi chirurgici o garze) nel campo chirurgico possono essere incendiati dalla radiazione laser, a meno che non siano tenuti bagnati o inumiditi.
- Circondare il campo chirurgico con asciugamani o garze bagnati.
- Modificare tutti gli altri materiali infiammabili per renderli ritardanti di fiamma (p. es. drappi chirurgici e garze resistenti alla fiamma). Minimizzare l'esposizione all'ossigeno in quanto l'ossigeno fa aumentare la combustibilità dei materiali esposti alla radiazione laser.
- Il Manipolo SoloGrip III può essere usato esclusivamente con la console laser di CardioGenesis..

4.2 Radiazione Laser – Il laser è classificato come «Class IV laser product» in Code of Federal Regulations, 21 CFR Section 1040.10(b)(11).

- Evitare l'esposizione alla radiazione laser in ogni momento durante l'installazione e il funzionamento di questo laser, in quanto la radiazione diretta o riflessa può danneggiare pelle e occhi.
- NON GUARDARE DIRETTAMENTE NEL FASCIO Olmio:YAG, in quanto può causare danno oculare permanente.
- Proteggere gli occhi del paziente coprendoli con garza bagnata o occhiali protettivi.
- Tutto il personale di sala operatoria deve indossare occhiali protettivi con una densità ottica minima di 3 a una lunghezza d'onda di 2.1 μm quando il laser è in uso.

4.3 Training del medico

Il CardioGenesis Laser System deve essere usato solo da chirurghi adeguatamente formati.

Il manipolo SoloGrip III è uno strumento chirurgico molto delicato. Usare molta cautela quando lo si rimuove dal suo imballaggio e durante l'uso. Uno stress o una tensione eccessivi esercitati sulla fibra ottica contenuta nel manipolo possono dar luogo a danno o malfunzionamento del dispositivo.

4.4 Manipolazione e sterilizzazione del Manipolo SoloGrip III

- Ispezionare la confezione sigillata e sterile prima di aprirla. Il prodotto è sterile solo nella confezione chiusa e non danneggiata. Se la confezione è aperta o danneggiata, o se il sigillo è rotto, i contenuti possono non essere sterili e possono causare infezione del paziente. Non usare il prodotto dopo la data «Usare entro» indicata sulla confezione.

- Il Manipolo SoloGrip III viene sterilizzato con Ossido di Etilene (EtO) gassoso ed è destinato esclusivamente a uso singolo. Non riutilizzare o risterilizzare. Qualsiasi tentativo di pulire o risterilizzare può danneggiare la fibra ottica. La risterilizzazione può condizionare in modo diverso il funzionamento meccanico, il che può dar luogo a lesioni sul paziente.
- Collocare sempre la console laser vicino al campo sterile. Posizionare l'accoppiatore di fibra bianca vicino al sito operatorio per ridurre al minimo la tensione sulla fibra quando il manipolo è in uso.
- Non piegare la fibra ottica ad angoli acuti. Se nella fibra ottica compaiono rotture o fratture, interrompere immediatamente l'uso e sostituire con un nuovo manipolo.

Rischio biologico – Dopo l'uso, gestire e smaltire il Manipolo SoloGrip III come appropriato per i rifiuti a rischio biologico.

4.5 Precauzioni durante la TMR

- Evitare di caricare di fluidi il paziente immediatamente prima o durante la procedura TMR, dal momento che il caricamento di fluidi è stato associato con una più alta mortalità negli studi clinici.
- L'operatore deve effettuare pause di 1/2-2 minuti tra la creazione di gruppi di 2-5 canali TMR dato che le pause possono ridurre la probabilità di aritmie ventricolari successive al trattamento.
- Il trattamento TMR deve limitarsi ai due terzi inferiori del ventricolo sinistro per evitare la valvola mitrale e lo sconvolgimento del sistema di conduzione vicino alla fessura AV.
- Un'applicazione tipica del dispositivo crea il numero più basso di canali TMR dando luogo a una densità di 1 canale TMR/cm² nel miocardio ischemico. I vantaggi della creazione di numeri più grandi di canali (> 40), o per trattare aree ischemiche più ampie o per ottenere una più elevata densità di canali, devono essere valutati contro il rischio potenziale di eventi avversi per ciascun paziente. In uno studio IDE dei manipoli PEARL 5.0 & PEARL 8.0, si sono verificati 3 decessi in 70 pazienti (4.3%). Tutti e 3 i pazienti hanno ricevuto 50 canali TMR. Quando tutti i dati dello studio di post approvazione di SoloGrip III sono stati valutati insieme ai dati PEARL 5.0 & PEARL 8.0 IDE, i pazienti con >40 canali TMR hanno avuto una mortalità del 6.0% rispetto alla mortalità di 1.7% per pazienti con ≤ 40 canali.
- Il chirurgo deve avere un defibrillatore a portata di mano durante tutta la procedura chirurgica.
- Se il paziente sperimenta fibrillazione ventricolare durante la procedura, interrompere la procedura e trattare l'aritmia in modo appropriato.
- I pazienti che ricevono meno terapia anticoagulante reversibile (per esempio Plavix®) devono passare a eparina almeno 5 giorni prima della procedura in modo che l'anti-coagulazione possa essere invertita più prontamente.
- I pazienti devono essere svezziati dalla terapia antiplastrinica (p.es., Plavix) per almeno 5 giorni prima di sottoporsi alla procedura TMR.
- Per ridurre il potenziale di aritmie nell'immediato periodo post-operatorio si devono prendere in considerazione farmaci antiaritmici.

5. EFFETTI AVVERSI

5.1 Eventi avversi osservati

Il trial randomizzato di TMR con l'uso del CardioGenesis Laser System con il manipolo SoloGrip III rispetto alla gestione medica (MM, medical management) ha coinvolto 275 pazienti che sono stati seguiti per 204 paziente-anni.

Si è verificata solo una morte intra-operatoria nel gruppo TMR, peraltro verificatasi in un paziente che non aveva ricevuto TMR: il paziente aveva sviluppato fibrillazione ventricolare che non ha potuto essere convertita durante la preparazione del cuore per la TMR. Entro 30 giorni dalla TMR, cinque altri pazienti sono deceduti per cause cardiache e uno per cause polmonari. Nel gruppo MM, due pazienti sono deceduti entro 30 giorni dall'arruolamento nello studio, entrambi per cause cardiache. Durante follow-up di 12 mesi, sono morti altri nove pazienti del gruppo TMR (sei per cause cardiache, uno per cause renali, uno per insufficienza organica multisistemica e uno per morte improvvisa), e altri cinque pazienti sono morti nel gruppo MM (tutti per cause cardiache).

Gli eventi avversi sono stati rivisti da un Board indipendente di dati mascherati e monitoraggio di sicurezza (Tabella 1).

5.2 Potenziali eventi avversi

Eventi avversi potenzialmente associati con l'uso di TMR includono (in ordine alfabetico):

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| ● Colpo di laser accidentale | ● Danno del tracciato di conduzione | ● Danneggiamento della valvola mitralica |
| ● Infarto del miocardio acuto | ● Insufficienza Cardiaca Congestizia | ● Complicazioni polmonari |
| ● Aritmia | ● Morte | ● Angina instabile |
| ● Accidente cerebro-vascolare | | |

Tabella 1: Percentuale e numero di pazienti (n) con eventi avversi dal Pivotal Trial TMR con manipolo SoloGrip III contro Gestione Medica (MM)

Nombre total de patients ayant participé à l'étude randomisée (n=275).

Données enregistrées entre 1996-1998.

Incluant tous les événements défavorables liés à la TMR ou non, triés par ordre alphabétique.

Evento Avverso	TMR (n=132)		MM (n=143)	
	Precoce (da 0 a 30 giorni) % # eventi	Totale (da 0 giorni a 1 anno)	Precoce (da 0 a 30 giorni) % # eventi	Totale (da 0 giorni a 1 anno)
Qualsiasi evento avverso	39% (51)	55% (72)	22% (31)	56% (80)
Angina/Dolore toracico tale da richiedere la ri-ospedalizzazione	2,3% (3)	17% (22)	16% (23)	44% (63)
Aritmia, Atriale	9,8% (13)	11% (14)	0,7% (1)	0,7% (1)
Aritmia, Fibrillazione ventricolare operatoria (Op VF)	8,3% (11)	N/A	N/A	N/A
Aritmia, Altra aritmia ventricolare	12% (16)	13% (17)	0% (0)	0% (0)
Insufficienza cardiaca congestizia	3,8% (5)	5,3% (7)	1,4% (2)	4,2% (6)
Morte (tutte le cause)	5,3% (7)	13% ^a	1,6% (2)	8,6% ^a
Dispnea	0% (0)	0% (0)	1,4% (2)	8,4% (12)
Ipotensione	9,8% (13)	11% (14)	0% (0)	0% (0)
Infarto miocardico				
Infarto miocardico Q Wave	0,8% (1)	1,7% ^a	0,8% (1)	3,8% ^a
Infarto miocardico Non Q Wave	4,5% (6)	12% ^a	0,8% (1)	6,7% ^a
Effusione pleurica	0% (0)	2,3% (3)	0% (0)	0% (0)
Insufficienza respiratoria	3,0% (4)	3,0% (4)	0% (0)	0% (0)
Infezione sistemica	1,5% (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Trasfusione necessaria				
Dovuta a perdita di sangue da TMR	0% (0)	N/A	N/A	N/A
Dovuta ad altre ragioni	1.5% ^b (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Instabile richiedente I.V. Anti-anginosi	1,5% (2)	17% (22)	19% (27)	48% (68)

I seguenti eventi sono stati riportati solo una volta in pazienti trattati con TMR: reazione allergica, crisi di grande male, emotorace, cardiomiopatia, pericardite, edema periferico, pneumotorace, embolo polmonare.

I seguenti eventi sono stati riportati solo una volta in pazienti trattati con MM: shock cardiogenico, disidratazione, polmonite.

^a Stima Kaplan-Meier

^b Uno dovuto a sanguinamento GI e uno ad anemia preesistente.

Nota: Alcuni pazienti hanno sperimentato più di un evento avverso.

Tabella 2: Principali risultati i sicurezza ed efficacia a 12 m dal Pivotal Trial di TMR con Manipolo SoloGrip III contro Gestione medica (MM)

Tutti i pazienti nel Trial Randomizzato (n=275).
Registrati da 1996-1998.

	TMR (n=132)	MM (n=143)	Differenza (TMR-MM) [CI]^a
Miglioramento ^b	76% (58/76)	32% (16/50)	44%* [28%, 60%]
Risultati Scan al Tallio ^c (n=61)			
Media $\pm$ SD Δ Extent Ischemia %	-0,9 $\pm$ 9,4	-0,6 $\pm$ 10,8	-0,3 [-5,0, 5,6]
Media $\pm$ SD Δ Extent Rest Defects %	1,6 $\pm$ 12,5	2,2 $\pm$ 11,8	-0,6 [-5,9, 7,1]
Libertà da mortalità per tutte le cause			
Sopravvivenza a 30 giorni	95%	98%	3,7%* [-1%, 8%]
Sopravvivenza	87% ^d	91% ^d	4,9% [-2,5%, 12,3]
Sopravvivenza libera da eventi ^e	55% ^d	31% ^d	24%* [12%, 35%]
Libertà da insuccesso ^f	74% ^d	48% ^d	26%* [16%, 38%]
Libertà da ospedalizzazione per cause cardiache	61% ^d	33% ^d	28%* [17%, 39%]
Uso di farmaci			
Diminuzione dei bloccanti dei canali del calcio (% Pts)	56%	24%	32%* [14%, 50%]
Diminuzione dei Beta bloccanti (%)	39%	17%	22%* [6%, 39%]
Diminuzione dei Nitrati (% Pts)	39%	24%	15%* [-2%, 31%]
Qualità di Vita (Punteggio DASI) ^g	21 $\pm$ 14	12 $\pm$ 11	9 [3,1, 14,9]
Test di esercizio su tapis roulant			
Tempo di esercizio totale (min.)	7,9 $\pm$ 4,5	6,2 $\pm$ 5,6	1,7 [-0,6, 4,0]
Carico di lavoro totale (METS)	5,0 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,8	1,1 [0,0, 2,1]

*p<0.05 P calcolato usando test esatto di Fisher, 2-sided per proporzioni, t-test di Student, 2-sided per variabili continue, o log rank test per stime di Kaplan-Meier.

^a CI = 95% intervallo di confidenza per normale approssimazione.

^b Miglioramento dell'Angina Miglioramento nei sintomi dell'angina da baseline a 12 mesi secondo (2) Canadian Cardiovascular Society Classes in pazienti che erano disponibili al follow up a 12 mesi.

^c Scansioni al Tallio Un valore negativo indica un miglioramento in un parametro Un valore positivo indica un peggioramento.

^d stima Kaplan-Meier.

^e Sopravvivenza libera da eventi: Libertà da morte, infarto miocardico Q-wave, ospedalizzazione per cause cardiache, CABG o intervento percutaneo.

^f Insuccesso di trattamento: Morte, Infarto Miocardico Q-wave, 2 ospedalizzazioni cardiache entro 3 mesi, 3 ospedalizzazioni cardiache entro 1 anno, o non svezabilità da farmaci anti-anginosi IV per almeno 48 ore dopo almeno due tentativi di svezamento.

^g DASI: Duke Activity Status Index per la qualità di vita. Un punteggio più alto indica una migliore qualità di vita.

6. STUDI CLINICI

TMR CONTRO MEDICAL MANAGEMENT (MM)

Scopo: Lo scopo di questo studio era confrontare TMR con MM. La TMR veniva eseguita usando il manipolo SoloGrip III. Misure di outcome primario erano: miglioramento dell'angina, mortalità, sopravvivenza libera da eventi, insuccesso di trattamento, cambiamenti di perfusione come misurati da scansioni al tallio e frequenza delle ri-ospedalizzazioni per cause cardiache.

Design e Pazienti: Questo trial controllato multicentrico, prospettivo, randomizzato è stato condotto presso 18 centri statunitensi. Nel piano dello studio originale, sono stati arruolati 160 pazienti tra marzo 1996 e febbraio 1997; 74 a TMR e 86 a MM. Tutti i 160 pazienti hanno raggiunto un anno di follow-up. Tra febbraio 1997 e il 30 luglio 1998, altri 115 pazienti (58 TMR, 57 MM) sono stati arruolati nello studio. Pertanto, un totale di 275 pazienti sono stati arruolati nello studio fino al 30 luglio 1998; 132 sono stati randomizzati a TMR e 143 sono stati randomizzati a MM. Caratteristiche di baseline e fattori di rischio cardiaco erano simili tra i due gruppi. Prima di 12 mesi, 46 pazienti nel gruppo MM hanno incontrato criteri di insuccesso del trattamento definiti a priori, sono diventati instabili, sono stati estromessi da questo studio e sono stati arruolati in uno studio separato di uso di TMR, lasciando 97 pazienti nel gruppo MM.

Metodi: La TMR è stata eseguita attraverso una toracotomia laterale. Il manipolo, contenente un gruppo a fibra ottica, è stato applicato alla superficie del ventricolo sinistro. A mano a mano che la fibra veniva fatta avanzare attraverso la parete, energia laser impulsata veniva rilasciata al miocardio finché la punta della fibra ottica raggiungeva la cavità del ventricolo sinistro. I canali TMR sono stati collocati circa a 1 cm l'uno dall'altro. Il numero di canali creati andava da 16 a 87 (in media 39) usando un'energia media di 1,4 Joule per impulso (range 1,2-1,6 J/impulso) e una media di 14 impulsi/canale.

Risultati: La tabella 2 elenca i principali risultati di sicurezza ed efficacia. Vi sono state differenze statisticamente significative nel miglioramento dell'angina e nella sopravvivenza a 12 mesi (libertà da eventi, libertà da insuccesso di trattamento e libertà da ri-ospedalizzazione cardiaca). Non vi è stata differenza apparente di perfusione per quanto misurato da scansioni al tallio (Tabella 2).

Le stime Kaplan-Meier per la mortalità a 12 mesi erano simili tra i due gruppi: 87% per pazienti trattati con TMR e 91% per pazienti MM.

Nel gruppo TMR, cinque di 23 (22%) pazienti trattati prima del luglio 1996 sono morti entro 30 giorni dalla procedura. I ricercatori hanno attribuito questi decessi a «caricamento con fluidi» di pazienti in preparazione alla procedura TMR, manipolazione del cuore e mancate pause tra creazione di canali. Queste pratiche sono state modificate nel giugno 1996.

Dal luglio 1996 fino al completamento dell'arruolamento nel luglio 1998, altri 109 pazienti hanno ricevuto TMR nello studio. In questo gruppo, la mortalità a 30 giorni è stata dell'1,8% (2/109).

Studio di post-approvazione TMR

Scopo: Scopo dello studio era definire ulteriormente le caratteristiche di malattia di pazienti soggetti a TMR e i predittori (fattori di rischio) di mortalità post-operatoria precoce (a 30 giorni). La TMR è stata eseguita usando il Manipolo SoloGrip III e il Manipolo PEARL 5.0.

Design e Pazienti: Questo studio post approvazione multicentrico, a braccio singolo, non randomizzato, è stato condotto presso 18 centri statunitensi tra marzo 1999 e febbraio 2010. Un totale di 358 pazienti sottoposti a terapia TMR [286 retrospettivi (dopo approvazione PMA ma prima di approvazione dello studio post-approvazione) e 72 pazienti prospettivi] sono stati arruolati nello studio. Tutti i pazienti al momento della procedura erano in classe IV di angina CCS e avevano una frazione di eiezione $\geq 25\%$ (media=48.1 $\pm$ 11.1). Endpoint per lo studio erano mortalità precoce per tutte le cause ed eventi cardiovascolari avversi gravi precoci (major adverse cardiovascular events, MACE) comprendenti decessi correlati a cause cardiache, accidenti cerebrovascolari, infarti miocardici (MI) Q-wave e non-Q wave, insufficienza cardiaca congestizia e aritmie gravi. Questi dati sono stati confrontati con i dati TMR di pre-approvazione (n=132). L'esperienza dell'operatore era caratterizzata valutando la relazione tra il numero di procedure TMR e mortalità del paziente e MACE.

Metodi: Anamnesi medica e informazioni di procedura sono state raccolte su tutti i pazienti. La poolability di pazienti retrospettivi e prospettivi è stata assicurata attraverso le procedure di arruolamento e le somiglianze tra storie demografiche e cliniche. I pazienti sono stati seguiti in ospedale e dopo le dimissioni fino a 30 giorni di calendario dopo la procedura TMR. Durante questo periodo di 30 giorni sono state raccolte tutte le mortalità e tutti i MACE.

Risultati: Il follow-up a 30 giorni era completo per tutti i pazienti (100%). Ci sono stati 8 decessi (2.2%) riportati entro 30 giorni di TMR; 6 sono stati correlati ad eventi cardiaci e 2 a eventi non cardiaci. Non vi è stata differenza significativa ($p=0.66$) tra mortalità precoce per pazienti retrospettivi (2.1%) e prospettivi (2.8%). Comunque, la mortalità precoce era ridotta statisticamente ($p=0.0033$) nei pazienti post-approvazione (2.2%) rispetto a quelli pre-approvazione (5.3%). L'analisi univariata della corte di 358 pazienti indicava che i pazienti con frazioni

di eiezione $\leq 30\%$ ($n=27$) avevano un incremento statisticamente significativo della mortalità rispetto a quel pazienti con frazioni di eiezione $>30\%$ ($n=331$; 11.1% vs. 1.5%, $p=0.0167$).

Vi sono stati 43 MACE occorsi in 33 pazienti, per un tasso risultante di evento a 30 giorni del 9.2%. L'aritmia grave era alla base della più alta proporzione di MACE ($n=25$, 58%), seguita dall'insufficienza cardiaca congestizia ($n=8$, 19%), morte per causa cardiaca ($n=6$, 14%), non-Q wave MI ($n=2$, 5%), Q-wave MI ($n=1$, 2%) e accidente vascolare cerebrale ($n=1$, 2%). Non c'era una differenza statistica nel tasso di MACE a 30 giorni tra pazienti arruolati prospettivamente e retrospettivamente ($p=0.82$). Il numero di canali TMR era il solo predittore statisticamente significativo di MACE nello studio. I pazienti con ≥ 40 canali ($n=83$) avevano un tasso significativamente maggiore di MACE rispetto a quelli con <40 canali ($n=273$; 18.7% vs. 7.0%, $p=0.0095$).

I primi due pazienti TMR del chirurgo ($n=49$) e i primi tre pazienti TMR del sito ($n=57$) sono stati considerati come curva di apprendimento. Vi era un leggero ma non statisticamente significativo incremento nella mortalità precoce durante la curva di apprendimento del chirurgo (4,1% vs. 1.9%, $p=0.3010$). Comunque, il numero di pazienti con almeno un MACE durante la curva di apprendimento del chirurgo era statisticamente più alto che nell'ultimo periodo (18.4% vs. 7.8%, $p=0.0293$). La differenza di notevole era nelle aritmie con occorrenza del 16,3% nella curva di apprendimento rispetto al 5,2% per pazienti ulteriori ($p=0.0091$). Non vi era una differenza statistica in quanto a MACE per la curva di apprendimento del sito rispetto a pazienti ulteriori.

I punti di forza dello Studio Post Approvazione includevano il follow-up al 100% dei pazienti arruolati e un grande volume di pazienti dimostrativi dei centri. Le debolezze dello studio comprendono il lento tasso di arruolamento e l'uso di pazienti retrospettivi.

7. SELEZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI

7.1 Popolazioni di pazienti specifici

La sicurezza e l'efficacia del CardioGenesis Laser System non è stata stabilita per le seguenti popolazioni specifiche:

- pazienti sotto l'età di 18 anni;
- pazienti in gravidanza o in travaglio;
- madri in allattamento;
- pazienti sofferenti di malattia epatica attiva, insufficienza renale, cancro o grave infezione;
- pazienti con una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 25%
- pazienti con valvole cardiache meccaniche;
- pazienti con angina CCS classe III o migliore;
- pazienti con ischemia miocardica limitata alla parete ventricolare destra;
- pazienti che hanno subito un infarto miocardico Q-wave nelle ultime 3 settimane.
- pazienti che hanno subito un infarto miocardico non-Q-wave nelle ultime 2 settimane.

8. INFORMAZIONI DI CONSULENZA AL PAZIENTE

L'uso di questo dispositivo è limitato a pazienti che abbiano firmato un consenso informato specifico per la procedura per assicurare che i rischi associati alla TMR siano stati completamente spiegati e compresi (soli Stati Uniti).

I pazienti devono essere avvertiti del fatto che qualsiasi riduzione dell'angina può verificarsi gradualmente, che devono continuare la loro terapia anti-anginosa e che la necessità di questi farmaci verrà rivalutata nelle visite successive.

I pazienti devono essere avvisati dei rischi della procedura comprendenti la possibilità di:

- ricorrenza di angina;
- progressione di ischemia del miocardio;
- insufficienza cardiaca inaggravante;
- aritmia cardiaca;
- morte

9. CONFORMITÀ A STANDARD

Il CardioGenesis Laser System è stato testato e si conforma ai requisiti dei seguenti standard interni e internazionali:

- IEC 60601-1-1:2000 Medical Electrical Equipment, General Requirements for Safety;
- IEC 60601-1-2:2001 Medical Electric Equipment, General Requirements for Safety, Collateral; Electromagnetic Compatibility;
- IEC 60601-2-22:1995 Medical Electrical Equipment, Particular Requirements for the Safety of Diagnostic and Therapeutic Laser Equipment;
- 21 CFR 1040.10: U.S. Laser Product Performance Standards;
- EN 55011:1998 + A1:1999 (Radiated and Conducted Emissions);
- IEC 60825-1:1993 + A1:1997 + A2:2001 (Safety of Laser Products: Equipment Classification, Requirements, and User's Guide).

10. COME VIENE FORNITO

10.1 Confezionamento

Il CardioGenesis Laser System consiste della console laser Olmio:YAG e dei sistemi di rilascio a Manipolo usa e getta. La console laser viene installata nell'ospedale da personale autorizzato da CryoLife®.

Il manipolo SoloGrip III monouso viene fornito sterile. Non usare se la confezione è danneggiata.

STERILE: Ciascun manipolo SoloGrip III viene sterilizzato con Ossido di Etilene (EtO) e fornito sterile solo per uso singolo. Non riutilizzare o risterilizzare. La risterilizzazione può influenzare in modo avverso la funzione meccanica appropriata da essa possono risultare danni per il paziente. Prima dell'uso, ispezionare attentamente la confezione sterile per riscontrare eventuali danni o difetti.

PRECAUZIONE: Strumento chirurgico delicato. Usare molta cautela quando si estraggono i contenuti della confezione. Uno stress o una tensione eccessivi esercitati sulla fibra ottica possono dar luogo a danno o malfunzionamento del dispositivo.

10.2 Riposizione

Il ManipoloSoloGrip III deve essere riposto in un ambiente pulito e asciutto, in condizioni che lo proteggano da estremi di temperatura e umidità. Per evitare danni al dispositivo, non collocare altri oggetti sulla confezione del dispositivo. Deve essere praticata una appropriata rotazione di stock.

10.3 Manipolazione

Il Manipolo SoloGrip III contiene fragili elementi in fibra ottica. Maneggiare sempre lo strumento con molta cautela. Collocare la console laser vicino al campo sterile. Posizionare l'accoppiatore di fibra bianca vicino al sito operatorio per ridurre al minimo la tensione sulla fibra ottica quando il manipolo è in uso.

Non stringere la fibra ottica durante una prova o durante il funzionamento. Non piegare la fibra ottica ad angoli acuti. Se nella fibra ottica compaiono rotture o fratture, interrompere immediatamente l'uso e sostituire il dispositivo.

11. INFORMAZIONI SULL'USO CLINICO

11.1 Consenso Informato del Paziente

Oltre al consenso chirurgico standard, si richiede per ciascun paziente di firmare un modulo di consenso specifico per la procedura prima di sottoporsi alla procedura stessa, in modo da assicurare che i rischi associati alla TMR siano stati completamente spiegati al paziente (solo per gli Stati Uniti).

11.2 Istruzioni di funzionamento dispositivo

Il manipolo SoloGrip III ha un'impugnatura in plastica sagomata con un cursore che serve a fare avanzare la fibra ottica all'esterno e ritirarla dopo la formazione del canale TMR. Tre impostazioni di stop profondità permettono di fare avanzare la fibra per tre lunghezze differenti: 2.5 cm, 3.0 cm e 3.5 cm. A seconda della necessità si può usare l'irrigazione o la sorgente di vuoto con la valvola di arresto inclusa e il manipolo SoloGrip III.

Il manipolo SoloGrip III è progettato per il controllo con una mano sola della fibra ottica incorporata nel dispositivo. L'asta di guida del Manipolo SoloGrip III è lunga circa 14 cm e ha un diametro esterno di 3.8 mm. L'asta distale di guida curva a 90 gradi e l'estremità è dotata di una ventosa morbida e flessibile del diametro di 12 mm.

La porzione distale del manipolo SoloGrip III è dotata di una manopola che consente la rotazione manuale dell'asta di guida. Una sorgente di vuoto può essere fissata al manipolo SoloGrip III per migliorare la stabilizzazione della ventosa sulla superficie del cuore, oppure può essere incanalata irrigazione attraverso la valvola di arresto inclusa per mantenere bagnato l'epicardio.

11.3 Ispezione prima dell'uso

Ispezionare attentamente la confezione sterile per escludere la presenza di danni o difetti prima dell'apertura. Non usare il prodotto dopo la data «Usare entro» indicata sulla confezione. Se l'integrità della confezione sterile è stata compromessa o la confezione o il prodotto si presentano difettosi, non utilizzare il prodotto e contattare il rappresentante CryoLife per avere informazioni su come effettuare il reso.

SET-UP PRE-OPERATORIO

1. Effettuare una prova del laser prima della preparazione del paziente.
 - a. Rimuovere la fibra di prova del laser CardioGenesis, fornita separatamente, dalla confezione, rimuovere i cappucci terminali in plastica e ispezionare i connettori della fibra prima dell'uso.
 - b. Fissare il connettore della fibra di prova all'apertura laser sulla console laser. Riempire circa a metà con acqua una piccola bacinella non metallica. Nota: l'uso di troppo poca acqua o di una bacinella metallica può danneggiare la fibra di prova o causare lesioni all'operatore.
 - c. Impostare il laser al fattore di calibrazione indicato sull'etichetta della confezione. Indossare la protezione laser appropriata per gli occhi.

- d. Posizionare l'estremità distale della fibra di prova in modo che tocchi appena la superficie dell'acqua e attivare il pedale. L'energia laser rilasciata dalla fibra di prova dovrebbe causare un rumore secco.
 - e. Disconnettere la fibra di prova e asciugare l'estremità distale della fibra. Rimettere al loro posto entrambi i cappucci terminali e riporre la fibra di prova nella sua confezione originale.
 - f. Per maggiori informazioni sulla fibra di prova, fare riferimento alle istruzioni per l'uso della console laser.
2. L'infermiera di sala deve aprire la tasca esterna del manipolo SoloGrip III per esporre il vassoio interno sigillato alla ferrista.
 3. La ferrista deve aprire il coperchio in Tyvek® nel vassoio e passare il connettore di fibra ottica per la connessione alla console laser.

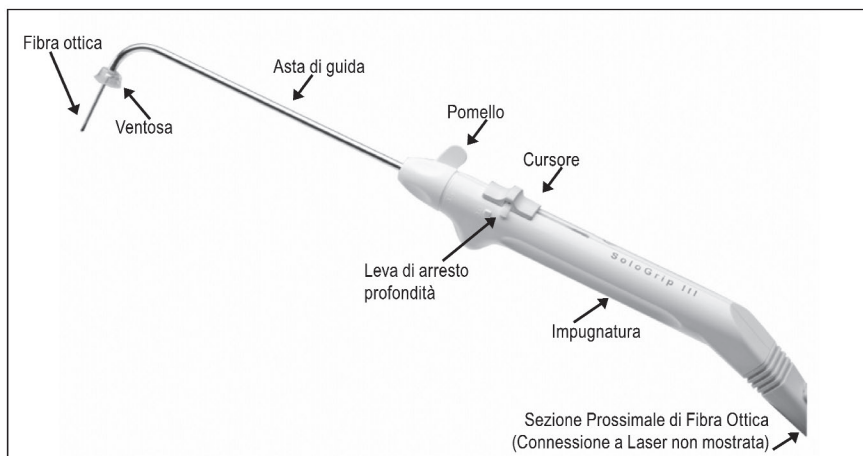


Figura 1.

4. L'infermiera di sala deve rimuovere l'estremità terminale in plastica e fissare il connettore di fibra ottica alla console laser.
5. Se si deve usare vuoto, connettere una linea di vuoto sterile alla valvola di arresto all'estremità distale del Manipolo SoloGrip III- Regolare il vuoto a circa 4-6 pollici (102-152mm) Hg come desiderato.
6. Se si deve usare irrigazione, connettere una soluzione salina normale sterile alla valvola di arresto all'estremità distale del Manipolo SoloGrip III- Impostare il tasso di flusso a circa 1 goccia per secondo.
7. Il laser deve essere impostato come spiegato nelle istruzioni per l'uso della console laser.
8. Provare la funzionalità del manipolo SoloGrip III in un contenitore di acqua sterile o soluzione salina prima di utilizzarlo, per verificare il rilascio appropriato di energia laser attraverso la fibra ottica. Assicurarsi che la fibra ottica sia a contatto con la superficie dell'acqua/soluzione salina per proteggere la fibra durante il test. Assicurarsi che la fibra ottica non entri a contatto con le pareti del contenitore.

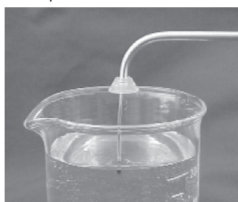
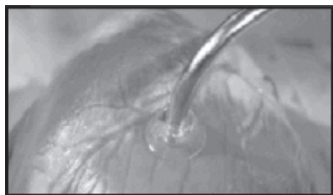


Figura 2.

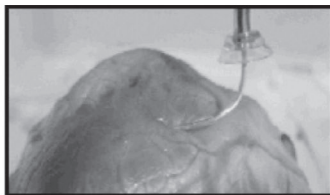
USO CLINICO

1. Punti chiave per ricordare quando usare il Manipolo SoloGrip III:

- Questo è uno strumento chirurgico delicato contenente fibre ottiche molto sottili.
- Dopo avere applicato il raggio laser, ritirare la fibra ottica completamente prima di rimuovere la ventosa dalla superficie dell'epicardio.
- Non piegare la fibra ottica ad angoli acuti quando si avvanza o si retrocede attraverso il miocardio.
- Durante la procedura, prestare attenzione a eventuali scintillamenti lungo la fibra ottica. Una luce lampeggiante nell'accoppiatore durante l'uso è normale.
- La mancata frequente ispezione delle condizioni della fibra ottica può condurre a eventi avversi.



a. Collocare la ventosa in modo saldo contro la superficie dell'epicardio.



b. L'applicazione di una pressione laterale contro la fibra ottica durante la rimozione dal miocardio può danneggiare i componenti della fibra ottica.

Figura 3.

2. Si può usare aspirazione per stabilizzare la ventosa del manipolo SoloGrip III contro l'epicardio. Il manipolo può essere anche usato senza la ventosa.
3. Usare la leva di stop profondità per preselezionare la lunghezza di avanzamento della fibra ottica (2,5 cm, 3,0 cm o 3,5 cm). Spingere la leva di arresto profondità a destra per selezionare la lunghezza di avanzamento della fibra ottica a 2,5 cm . Spingere la leva di arresto profondità a sinistra per selezionare la lunghezza di avanzamento della fibra ottica a 3,0 cm . Lasciare la leva di arresto profondità in posizione centrale per selezionare la lunghezza di avanzamento della fibra ottica a 3,5 cm .
4. Per fare avanzare la fibra ottica, spingere in avanti il cursore mentre si attiva il pedale per rilasciare l'energia laser. Deve essere rilasciata energia all'area di trattamento fino a che la fibra ottica penetra nella parete ventricolare. La penetrazione della parete ventricolare non dovrebbe richiedere più di 10-20 impulsi dalla console laser.
5. In seguito alla collocazione di ciascun canale laser, ritirare la fibra ottica completamente all'interno del manipolo prima di ri-posizionare la ventosa.
6. Inizialmente e dopo la creazione di ogni gruppo di 2-5 canali, mettere il laser in Standby, estendere completamente la fibra ottica per pulirla e ispezionarla. Un'indicazione della rottura della fibra può essere una decolorazione. Se si rileva decolorazione o qualsiasi danneggiamento alla fibra ottica come annocatura, bruciatura, fusione o rottura della fibra ottica stessa, interrompere l'uso e sostituire il manipolo con un nuovo manipolo SoloGrip III.

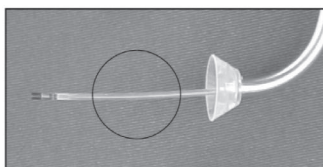


Figura 4.

Attenzione: Durante questa ispezione si raccomanda che la console laser sia posta in modalità "Standby".

7. Viene usata aspirazione, rompere rapidamente il sigillo del vuoto sollevando la ventosa non appena la fibra ottica è stata ritirata.
8. Si raccomanda di lavare o irrigare il manipolo SoloGrip III (flusso massimo di 50 ml/minuto) dopo ogni 10 canali circa o quando il cursore non si muove più liberamente.
9. La manopola può essere fatta ruotare in senso orario o antiorario per regolare la direzione dell'asta di guida e della fibra ottica.

11.4 Training Operatore

La legge federale limita l'uso di questo dispositivo a medici che abbiano seguito un training in chirurgia cardiaca laser comprendente il funzionamento di sistemi laser. Il training operatore per l'uso del CardioGenesis Laser System deve includere un training relativo all'uso della console laser e del manipolo SoloGrip III, nonché un appropriato training clinico.

Il CardioGenesis Laser System deve essere utilizzato esclusivamente da personale che abbia completato con successo il training nell'uso appropriato del CardioGenesis Laser System, come autorizzato da CryoLife. Il training comprende formazione teorica e pratica nelle seguenti aree:

- Considerazioni di selezione del paziente.
- tecnica TMR;
- Considerazioni di gestione del paziente.

Training Laser

L'American National Standards Institute offre il seguente standard di pratica per l'uso dei laser in medicina e chirurgia: ANSI Z136.3, "American National Standard for Safe Use of Lasers in Health Care Facilities" 2005. ANSI Z136.1, "American National Standard for Safe Use of Lasers" 2007.

Per ulteriori informazioni riguardanti il training, contattare 1-800-741-7062 (Stati Uniti e Canada) e +1-770- 419-3355 (Internazionale).

11.5 Meccanismo di azione

Il/i meccanismo/i attraverso cui la procedura TMR allevia l'angina non e/sono noto/i. Oltre a possibili contributi di effetto placebo, le attuali teorie includono:

- Aumentata perfusione del miocardio tramite i canali creati;
- Aumentata collateralizzazione attraverso angiogenesi;
- Riduzione dei sintomi risultante dallo sconvolgimento funzionale delle fibre del dolore;
- Possibili microinfarti al miocardio.

12. MANUALE PAZIENTE

L'opuscolo intitolato "Information for Patients Considering Transmyocardial Revascularization" (informazioni per pazienti che prendono in considerazione la rivascolarizzazione transmiocardica) offre informazioni generali al potenziale paziente per quanto riguarda i rischi e i benefici associati al trattamento TMR.

13. DIVULGAZIONE DI INFORMAZIONI PRODOTTO

CryoLife ha posto una cura ragionevole nella fabbricazione di questo dispositivo. CRYOLIFE ESCLUDE TUTTE LE GARANZIE, SIA ESPRESSE CHE IMPLICATE DALLA LEGGE O DA ALTRE NORMATIVE, COMPRESSE EVENTUALI GARANZIE IMPLICITE DI COMMERCIALIZZABILITÀ O IDONEITÀ, DAL MOMENTO CHE MANIPOLAZIONE, CONSERVAZIONE, RIUTILIZZO E RISTERILIZZAZIONE DI QUESTO DISPOSITIVO, NONCHÉ FATTORI RELATIVI A PAZIENTE, DIAGNOSI, TRATTAMENTO, ALTRI FATTORI AL DI LÀ DEL DIRETTO CONTROLLO DI CRYOLIFE POSSONO CONDIZIONARE QUESTO DISPOSITIVO E I RISULTATI OTTENUTI PER MEZZO DI ESSO.

CRYOLIFE NON SARÀ RESPONSABILE PER QUALSIASI PERDITA INCIDENTALE O CONSEGUENZIALE, O SPESA DIRETTAMENTE O INDIRETTAMENTE PROVOCATA DALL'USO DI QUESTO DISPOSITIVO. CRYOLIFE NON SI ASSUME E NON AUTORIZZA ALCUN'ALTRA PERSONA AD ASSUMERSI PER SUO CONTO QUALSIASI ALTRA RESPONSABILITÀ AGGIUNTIVA IN RELAZIONE A QUESTO DISPOSITIVO.

14. SIMBOLI

STERILE EO = Sterilizzato con l'impiego di Ossido di Etilene

 Attenzione

REF = Numero di Catalogo

SN = Numero di Serie

 = Non riutilizzare

LOT = Codice Lotto

 = Usare entro la data

LATEX = Non fatto con lattice di gomma naturale

QTY = Quantità

 = Non usare se la confezione è danneggiata

 = Consultare le istruzioni per l'uso

 = Non Risterilizzare

 = Non-Pirogeno

CAL = Fattore di calibrazione

RxONLY

Rappresentante autorizzato per l'Unione Europea

EC REP

EU Representative
CryoLife Europa, Ltd.
Bramley House
The Guildway
Old Portsmouth Road
Guildford, Surrey GU3 1LR
United Kingdom
+44 (0) 1483 441030
+44 (0) 1483 452860



CryoLife[®]
Life Restoring Technologies[®]

www.cardiogenesis.com

Fabbricante



CryoLife, Inc.
1655 Roberts Boulevard, NW
Kennesaw, Georgia 30144
Stati Uniti
1-800-741-7062, Stati Uniti e Canada
1-770-419-3355, Internazionale
770-590-3753, Fax

CryoLife, Life Restoring Technologies la snowflake progettazione, CardioGenesis e SoloGrip altri marchi commerciali sono di proprietà di CryoLife, Inc.

Tutti gli altri marchi commerciali usati sono proprietà dei loro rispettivi detentori.

© (2015) CryoLife, Inc.. Tutti i diritti.

LC0001.002 (01/2015)



SoloGrip® III Handstück

ZUFÜHRSYSTEM

Bestandteil des CardioGenesis TMR Holmium: YAG Laser-Systems

Katalognummer HP-SG3

BEDIENUNGSANLEITUNG

Vorsicht: Nur für den behandelnden Arzt. Das US-amerikanische Bundesgesetz schränkt den Verkauf dieses Geräts auf die Abgabe an bzw. auf Bestellung durch einen Arzt ein (gilt nur für Verkäufe in den USA). Das US-amerikanische Bundesgesetz schränkt den Einsatz dieses Geräts außerdem auf Ärzte ein, die eine Weiterbildung im Bereich der Laser-Herzchirurgie einschließlich von Lasereingriffen absolviert haben.

Vorsicht: Der Gebrauch dieses Geräts ist auf Patienten beschränkt, die ein verfahrensspezifisches Einwilligungsförmular unterzeichnet haben, um sicherzustellen, dass die mit der Transmyokardialen Revaskularisation (TMR) verbundenen Risiken vollständig erläutert und verstanden wurden (gilt nur für die Vereinigten Staaten).

WICHTIG!

- Das SoloGrip III Handstück ist ein empfindliches chirurgisches Instrument. Bitte beim Entnehmen aus der Verpackung und beim Einsatz sorgsam damit umgehen. Übermäßige Zugbelastung oder Spannung an der im Handstück integrierten optischen Faser kann zu einer Beschädigung des Geräts bzw. zu Funktionsstörungen föhren.
- Die Laserkonsole stets in Nähe des sterilen Felds positionieren. Das weiße Faserkoppelstück in der Nähe der Operationsstelle ablegen, um die auf die optische Faser ausgeübte Zugspannung während des Geräteinsatzes zu minimieren.
- Die optische Faser nicht über scharfe Kanten biegen. Sollten sich an der optischen Faser Bruchstellen oder Risse zeigen, die Anwendung sofort unterbrechen und die Komponente gegen ein neues Handstück austauschen.
- Jedes SoloGrip III Handstück wird steril geliefert und ist für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht wiederverwenden oder erneut sterilisieren. Jeglicher Versuch, das Gerät zu reinigen bzw. zu resterilisieren kann das faseroptische System beschädigen.
- Die versiegelte sterile Verpackung vor dem Öffnen überprüfen. Das Produkt ist nur dann steril, wenn die Verpackung nicht geöffnet und nicht beschädigt ist. Wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt wurde, bzw. wenn das Siegel gebrochen ist, kann es sein, dass der Inhalt nicht mehr steril ist und dies beim Patienten zu einer Infektion föhrt.

STERILE EO = Unter Einsatz von Ethylenoxid sterilisiert



= Nicht wiederverwenden



= Vorsicht



= Nicht verwenden, wenn Verpackung beschädigt.



= Nicht mit natürlichem Latex/ Gummi hergestellt



= Siehe Bedienungsanleitung



= Nicht erneut sterilisieren



= Nicht pyrogen



= Nur für den behandelnden Arzt

1. GERÄTEBESCHREIBUNG

Das CardioGenesis TMR Holmium:YAG Laser-System (CardioGenesis-Laser-System) besteht aus einer CardioGenesis Holmium:YAG Laser-Konsole und einem Handstück als Zuführsystem. Die von diesem System abgegebene Laserstrahlung hat eine Wellenlänge von ca. 2.1 Mikron, was im mittleren infraroten (unsichtbaren) Bereich des elektromagnetischen Spektrums liegt. Wasser ist der Zielabsorber für diese Laserwellenlänge. Dieser Laser emittiert bei einer Pulsfrequenz von 5 Hertz Laserimpulse mit einer Pulsdauer von 200 Mikrosekunden. Das System begrenzt die durchschnittliche maximale Nennleistung auf 7 Watt (1.4 Joule/Impuls). Diese Impulse sind nicht mit dem Herzzyklus synchronisiert und es liegt kein sichtbarer Zielstrahl vor.

Die Laserenergie wird über die optische Faser mit einem Durchmesser von ungefähr 1 mm an das Zielgewebe abgegeben. Die optische Faser ist in das SoloGrip III Handstück integriert, so dass die Ein-Hand-Bedienung der optischen Faser gewährleistet ist.

2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Eine Transmyokardiale Revaskularisation (TMR) mit dem CardioGenesis-Laser-System ist zur Behandlung von stabilen Patienten mit Angina pectoris indiziert (Klasse 4 nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society), die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, nachdem eine Atherosklerose der Koronararterien objektiv nachgewiesen wurde, wobei die Region des Myokards mit reversibler Ischämie für die direkte koronare Revaskularisation nicht zugänglich ist.

3. GEGENANZEIGEN

Es sind keine Gegenanzeigen bekannt.

4. WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Bei 11 % der Patienten (16/150), die instabil waren (definiert als nicht entwöhnbar von der intravenösen Gabe antianginöser Arzneimittel), trat eine perioperative Mortalität auf (Operation + 30 Tage), im Vergleich zu 5 % (7/132) bei Patienten, die keine intravenös verabreichten antianginösen Medikamente benötigten.
- In der Studie nach Zulassung mit 358 Patienten, die entweder mit dem SoloGrip III oder dem PEARL 5.0 Handstück behandelt wurden, lag bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von < 30 % ein höheres Sterberisiko vor, als bei Patienten mit Ejektionsfraktionen von > 30 %.
- Aufgrund der Möglichkeit für das Entstehen von Blutgerinnseln darf das Myokard im Bereich eines linkventrikulären muralen Thrombus nicht behandelt werden.

4.1 Explosions- bzw. Brandgefahr – Den Laser in einer Umgebung mit entflammenden Substanzen, einschließlich von Gasen, Anästhetika, Reinigungsmitteln, brennbaren Materialien oder sonstigen flüchtigen Stoffen nicht in Betrieb nehmen.

- Brennbare oder entflammende Materialien (z.B. OP-Tücher, Chirurgenkittel, Mullkompressen) im Operationsfeld können durch die Laserstrahlung entzündet werden, außer sie werden feucht gehalten oder befeuchtet.
- Umgeben Sie das Operationsfeld mit feuchten Tüchern oder nassen Mullkompressen.
- Modifizieren Sie alle sonstigen entflammenden Materialien, um sie feuerbeständig zu machen (z.B. feuerbeständige OP-Tücher und -Kittel). Minimieren Sie die Sauerstoffexposition, da Sauerstoff die Brennbarkeit von Materialien, die einer Laserstrahlung ausgesetzt sind, erhöht.
- Das SoloGrip III Handstück darf nur in Verbindung mit der CardioGenesis-Laserkonsole eingesetzt werden.

4.2 Laserstrahlung – Der Laser ist als Lasergerät der Klasse IV klassifiziert, so wie dies im US-amerikanischen Code of Federal Regulations, 21 CFR Artikel 1040.10(b)(11) definiert ist.

- Während der Installation und des Betriebs dieses Lasergeräts eine Exposition gegenüber Laserstrahlung vermeiden, da eine direkte oder reflektierte Strahlung Haut- bzw. Augenschädigungen hervorrufen kann.
- NICHT DIREKT IN DEN STRAHL des Holmium:YAG-Gerätes BLICKEN, da dies zu dauerhaften Schäden am Auge führen kann.
- Schützen Sie die Augen des Patienten durch Abdecken mit feuchten Mullkompressen oder durch entsprechenden Augenschutz.
- Das gesamte OP-Personal muss Augenschutz mit einer optischen Mindestdichte von 3 gegenüber einer Wellenlänge von 2,1 µm tragen, wenn der Laser in Betrieb ist.

4.3 Schulung des behandelnden Arztes

Das CardioGenesis Laser-System darf nur von einem ordnungsgemäß geschulten Chirurgen in Betrieb genommen werden. Jedes SoloGrip III Handstück ist ein fragiles chirurgisches Instrument. Achten Sie auf sorgsamen Umgang beim Entnehmen von Komponenten aus der Verpackung und während des Gebrauchs. Übermäßige Zugbelastung oder Spannung an der im Handstück integrierten optischen Faser kann zur Beschädigung des Geräts bzw. zu Funktionsstörungen führen.

4.4 Handling und Sterilisation des SoloGrip III Handstücks

- Vor dem Öffnen die versiegelte, sterile Verpackung prüfen. Das Produkt ist nur dann steril, wenn die Verpackung ungeöffnet und nicht beschädigt ist. Wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist, bzw. wenn das Siegel gebrochen ist, kann es sein, dass der Inhalt nicht mehr steril ist und daher beim Patienten Infektionsgefahr besteht. Das Produkt nach dem auf der Verpackung angegebenen Datum „Verwendbar bis“ nicht mehr in Gebrauch nehmen.

- Das SoloGrip III Handstück wurde mit EO-Gas sterilisiert und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht erneut sterilisieren oder wiederverwenden. Jeglicher Versuch einer Reinigung oder erneuten Sterilisierung kann die Faseroptik beschädigen. Ein erneutes Sterilisieren kann sich negativ auf die ordnungsgemäße mechanische Funktion auswirken, was zur Verletzung des Patienten führen kann.
- Die Laserkonsole stets in der Nähe des sterilen Felds positionieren. Den weißen Faserkoppler in Nähe des Operationsortes ablegen, um die Zugspannung auf die Faser zu minimieren, wenn das Handstück in Betrieb ist.
- Die optische Faser nicht über scharfe Kanten biegen. Sollten sich an der optischen Faser Bruchstellen oder Risse zeigen, die Anwendung sofort unterbrechen und die Komponente gegen ein neues Handstück austauschen.

Biologische Gefahr – Nach dem Gebrauch des SoloGrip III Handstück in Übereinstimmung mit den Vorschriften für eine Biogefährdung behandeln und entsorgen.

4.5 Vorsichtsmaßnahmen während der TMR

- Vermeiden, dass der Patient unmittelbar vor oder während des TMR-Verfahrens Flüssigkeit aufnimmt, da eine Flüssigkeitsbelastung in den klinischen Studien mit einer höheren Mortalität verbunden war.
- Der Operateur sollte bei der Erzeugung der TMR-Kanäle jeweils nach 2 – 5 Stück eine Pause von ½ - 2 Minuten einlegen, da Pausen die Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Arrhythmien nach der Behandlung reduzieren können.
- Die TMR-Behandlung sollte auf die unteren zwei Drittel des linken Ventrikels beschränkt werden, um die Mitralklappe auszusparen und um eine Unterbrechung der Erregungsleitungen in Nähe des AV-Knotens zu vermeiden.
- Bei einer typischen Anwendung des Geräts wird die geringstmögliche Anzahl an TMR-Kanälen erzeugt, mit der eine Dichte von 1 TMR-Kanal/cm² im ischämischen Myokard erzielt werden kann. Der Nutzen aus der Herstellung einer größeren Anzahl von Kanälen (> 40), entweder um breitere Bereiche einer Ischämie zu behandeln, oder um eine höhere Kanaldichte zu erzielen, sollten bei jedem Patienten individuell mit den potentiellen Risiken für das Auftreten unerwünschter Ereignisse abgewägt werden. In einer IDE-Studie für PEARL 5.0 und PEARL 8.0 Handstücke traten bei 70 Patienten 3 Todesfälle auf (4.3 %). Alle 3 Patienten erhielten 50 TMR-Kanäle. Wenn man sämtliche Daten aus der nach Zulassung von SoloGrip III durchgeführten Studie mit den IDE-Daten für PEARL 5.0 und PEARL 8.0 vergleicht, wiesen Patienten mit >40 TMR-Kanälen eine Mortalität von 6.0 % auf, gegenüber einer Mortalität von 1.7 % bei Patienten mit < 40 Kanäle.
- Der Chirurg sollte während des gesamten chirurgischen Eingriffs einen Defibrillator einsatzbereit halten.
- Wenn bei dem Patienten während des Eingriffs eine ventrikuläre Fibrillation auftritt, die Behandlung unterbrechen und die Arrhythmie in geeigneter Weise behandeln.
- Patienten, die eine weniger reversible gerinnungshemmende Therapie erhalten (z.B. Plavix®), müssen mindestens 5 Tage vor dem Eingriff auf Heparin umgestellt werden, damit die antikoagulative Wirkung besser gesteuert werden kann.
- Die Patienten müssen mindestens 5 Tage vor Durchführung des TMR-Verfahrens von der Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Plavix) entwöhnt werden.
- Antiarrhythmische Arzneimittel müssen für den unmittelbar auf den Eingriff folgenden Zeitraum in Betracht gezogen werden, um das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien zu reduzieren.

5. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

5.1 Beobachtete unerwünschte Wirkungen

Die randomisierte TMR-Studie unter Einsatz des CardioGenesis-Laser-Systems mit dem SoloGrip III Handstück im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung (MM) schloss 275 Patienten ein, die über 204-Patientenjahre beobachtet wurden.

In der TMR-Gruppe trat ein intraoperativer Todesfall auf, und zwar bei einem Patienten, der keine TMR erhielt – der Patient entwickelte Kammerflimmern, welches während der Vorbereitung des Herzens für die TMR nicht behoben werden konnte. Innerhalb von 30 Tagen nach der TMR starben weitere fünf Patienten wegen kardialer Ursachen und einer starb aufgrund einer pulmonalen Ursache. In der MM-Gruppe starben zwei Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Studieneinschluss, beide aufgrund kardialer Ursachen. Während der 12-monatigen Beobachtungsphase starben weitere neun Patienten aus der TMR-Gruppe (sechs wegen kardialer Ursachen, jeweils einer aufgrund renaler Ursachen, Multi-Organ-Versagen und durch plötzlichen Tod) und weitere fünf Patienten in der MM-Gruppe (alle aufgrund kardialer Ursachen).

Die unerwünschten Ereignisse wurden von einem unabhängigen Prüfungsgremium (Masked Data and Safety Monitoring Board) untersucht (Tabelle 1).

5.2 Potentielle unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Anwendung der TMR in Zusammenhang standen, sind folgende (Reihenfolge unabhängig von der Häufigkeit):

- | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|
| • Versehentliches Treffen mit dem Laserstrahl | • Verletzung der Reizleitungsbahnen | • Schädigung der Mitralklappe |
| • Akuter Myokardinfarkt | • Kongestives Herzversagen | • Lungenkomplikationen |
| • Arrhythmien | • Tod | • Instabile Angina pectoris |
| • Zerebrovaskulärer Insult | | |

Tabelle 1: Prozentanteil und Anzahl der Patienten (n) mit Unerwünschten Ereignissen aus der Pivotal-Studie zur TMR mit SoloGrip III Handstück im Vergleich zum Medikamentösen Management (MM)

Alle Patienten in der randomisierten Studie (n = 275).

Protokolliert von 1996 – 1998.

Schließt alle unerwünschten Ereignisse ein, sowohl in Zusammenhang als auch ohne Zusammenhang mit der TMR.

Unerwünschtes Ereignis	TMR (n=132)		MM (n=143)	
	Früh (0 bis 30 Tage) % # Ereignisse	Gesamt (0 Tage bis 1 Jahr) % # Ereignisse	Früh (0 bis 30 Tage) % # Ereignisse	Gesamt (0 Tage bis 1 Jahr) % # Ereignisse
Alle unerwünschten Ereignisse	39% (51)	55% (72)	22% (31)	56% (80)
Angina/Schmerzen in der Brust, die einen erneuten Krankenhausaufenthalt erforderlich machen	2,3% (3)	17% (22)	16% (23)	44% (63)
Arrhythmien, atrial	9,8% (13)	11% (14)	0,7% (1)	0,7% (1)
Arrhythmien, ventrikuläre Fibrillation unter der Operation (OpVF)	8,3% (11)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Arrhythmien, sonstige ventrikuläre Arrhythmien	12% (16)	13% (17)	0% (0)	0% (0)
Kongestives Herzversagen	3,8% (5)	5,3% (7)	1,4% (2)	4,2% (6)
Tod (alle Ursachen)	5,3% (7)	13% ^a	1,6% (2)	8,6% ^a
Dyspnoe	0% (0)	0% (0)	1,4% (2)	8,4% (12)
Hypotonie	9,8% (13)	11% (14)	0% (0)	0% (0)
Myokardinfarkt				
MI mit pathologischer Q-Zacke	0,8% (1)	1,7% ^a	0,8% (1)	3,8% ^a
MI ohne pathologische Q-Zacke	4,5% (6)	12% ^a	0,8% (1)	6,7% ^a
Pleuraerguss	0% (0)	2,3% (3)	0% (0)	0% (0)
Ateminsuffizienz	3,0% (4)	3,0% (4)	0% (0)	0% (0)
Systemische Infektion	1,5% (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Bluttransfusion erforderlich				
aufgrund des Blutverlusts unter der TMR	0% (0)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
aus anderen Gründen	1.5% ^b (2)	1,5% (2)	0% (0)	0% (0)
Instabilität, die die intravenöse Gabe von Anti-Angina-Mitteln erforderlich machte	1,5% (2)	17% (22)	19% (27)	48% (68)

Die folgenden Ereignisse wurden bei Patienten, die mit einer TMR behandelt wurden, nur ein einziges Mal berichtet: allergische Reaktion, epileptischer Anfall (Grand Mal), Hämothorax, Kardiomyopathie, Perikarditis, peripheres Ödem, Pneumothorax, Lungenembolie.

Die folgenden Ereignisse wurden bei Patienten, die mit einem medikamentösen Therapieansatz behandelt wurden, nur einmal berichtet: kardiogener Schock, Dehydratation, Pneumonie.

^a Schätzung nach Kaplan-Meier

^b Einmal infolge einer gastrointestinalen Blutung und einmal aufgrund einer vorbestehenden Anämie.

Hinweis: Bei ein paar Patienten trat mehr als ein unerwünschtes Ereignis auf.

Tabelle 2: Wesentliche Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit nach 12 Monaten aus der Pivotal-Studie zur TMR mGeben Sie hier eine Formel ein.it SoloGrip III Handstück im Vergleich zum Medikamentösen Management (MM)

Alle Patienten in der randomisierten Studie (n = 275).
Protokoll von 1996 – 1998.

	TMR (n=132)	MM (n=143)	Differenz (TMR-MM) [CI] ^a
Verbesserung der Angina ^b	76% (58/76)	32% (16/50)	44%* [28%, 60%]
Ergebnisse des Thallium-Belastungstests ^c (n=61)			
Mittelwert±SD Δ Ausmaß der Ischämie %	-0,9 ± 9,4	-0,6 ± 10,8	-0,3 [-5,0, 5,6]
Mittelwert±SD Δ Ausmaß Ruhedefekte %	1,6 ± 12,5	2,2 ± 11,8	-0,6 [-5,9, 7,1]
Keine Gesamtmortalität (Freedom From All Cause Mortality)			
30 Tage Überlebensrate	95%	98%	3,7%* [-1%, 8%]
Überleben	87% ^d	91% ^d	4,9% [-2,5%, 12,3]
Ereignisfreies Überleben ^e	55% ^d	31% ^d	24%* [12%, 35%]
Frei von Therapieversagen (Freedom From Treatment Failure ^f)	74% ^d	48% ^d	26%* [16%, 38%]
Frei von Krankenhausaufenthalt aufgrund kardialer Ursachen (Freedom From Hospitalization for Cardiac Causes)	61% ^d	33% ^d	28%* [17%, 39%]
Anwendung von Arzneimitteln			
Reduzierung der Calcium-Kanal- blocker (% Punkte)	56%	24%	32%* [14%, 50%]
Reduzierung von Betablockern (% Punkte)	39%	17%	22%* [6%, 39%]
Reduzierung der Nitrate (% Punkte)	39%	24%	15%* [-2%, 31%]
Lebensqualität (DASI-Score) ^g	21 ± 14	12 ± 11	9 [3,1, 14,9]
Laufband-Belastungstests			
Gesamt-Belastungszeit (min)	7,9 ± 4,5	6,2 ± 5,6	1,7 [-0,6, 4,0]
Gesamtlast (METS)	5,0 ± 0,7	3,9 ± 0,8	1,1 [0,0, 2,1]

*p<0,05 P-Wert-Berechnung unter Anwendung des Exakten Fisher-Tests, 2-seitige Proportionen, t-Test nach Student, 2-seitig für kontinuierliche Variablen, bzw. Log-Rank-Test für Schätzungen nach Kaplan-Meier.

^a CI = 95 % Konfidenzintervall durch normale Näherung.

^b Verbesserung der Angina: Verbesserung der Angina-pectoris-Symptome gegenüber der Basislinie bis 12 Monate um (2) Klassen der CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) bei Patienten, die während der 12 monatigen Follow-up-Phase zur Verfügung standen.

^c Thallium-Belastungstests: Ein negativer Wert zeigt eine Verbesserung bei einem Parameter an. Ein positiver Wert zeigt eine Verschlechterung an.

^d Schätzung nach Kaplan-Meier.

^e Ereignisfreies Überleben: kein Tod, MI mit pathologischer Q-Zacke, Krankenhausaufenthalt aus kardialen Gründen, CABG oder perkutane Intervention.

^f Therapieversagen: Tod, MI mit pathologischer Q-Zacke, 2 Krankenhausaufenthalte aus kardialen Gründen innerhalb von 3 Monaten, 3 Krankenhausaufenthalte aus kardialen Gründen innerhalb 1 Jahres, oder kein Ausschleichen möglich gegenüber intravenösen antianginösen Arzneimitteln für mindestens 48 Stunden nach mindestens zwei Absetzversuchen.

^g DASI: Duke Activity Status Index zur Bemessung der Lebensqualität. Ein höherer Score weist auf eine bessere Lebensqualität hin.

6. KLINISCHE STUDIEN

TMR VERSUS MEDIKAMENTÖSES MANAGEMENT (MM)

Zweck: Der Zweck dieser Studie bestand darin, die TMR mit MM zu vergleichen. Die TMR wurde unter Einsatz des SoloGrip III Handstücks durchgeführt. Primäre Ergebnisparameter waren eine Verbesserung der Angina pectoris, Mortalität, ereignisfreies Überleben, Therapieversagen, Veränderung bei der Durchblutung, die anhand von Thallium-Tests gemessen wurde, und die Häufigkeit der erneuten stationären Aufnahme aus kardialen Ursachen.

Studiendesign und Patienten: Diese prospektive, randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie wurde in 18 US-amerikanischen Zentren durchgeführt. Im ursprünglichen Studienplan wurden zwischen März 1996 und Februar 1997 160 Patienten aufgenommen: 74 in die TMR-Gruppe und 86 in die MM-Gruppe. Alle 160 Patienten schlossen die einjährige Beobachtungsphase ab. Zwischen Februar 1997 und dem 30. Juli 1998 wurden weitere 115 Patienten in die Studie eingeschlossen (58 TMR, 57 MM). Damit waren bis zum 30. Juli 1998 insgesamt 275 Patienten in der Studie; 132 wurden randomisiert der TMR-Gruppe zugeordnet und 143 wurden randomisiert der MM-Gruppe zugeteilt. Die Basismerkmale und die kardialen Risikofaktoren waren zwischen diesen beiden Gruppen vergleichbar. Vor Ablauf der 12 Monate erfüllten 46 Patienten der MM-Gruppe ein vorab definiertes Kriterium für ein Therapieversagen bzw. wurden instabil; sie wurden aus dieser Studie ausgeschlossen und einer separaten Studie über den Einsatz der TMR bei instabilen Patienten zugeordnet, so dass noch 97 Patienten in der MM-Gruppe verblieben.

Verfahren: Die TMR wurde durch eine laterale Thorakotomie durchgeführt. Das Handstück mit der integrierten optischen Faserkomponente wurde auf der Oberfläche des linken Ventrikels aufgesetzt. Während des Vorschiebens der Faser in die Herzwand wurde gepulste Laserenergie an das Myokard abgegeben, bis die Spitze der optischen Faser die Höhlung des linken Ventrikels erreicht hatte. Die TMR-Kanäle wurden in einem ungefähren Abstand von 1 cm zueinander ausgeführt. Die Anzahl der erzeugten Kanäle lag in einem Bereich zwischen 16 und 87 (durchschnittlich 39), wobei eine mittlere Energie von 1.4 Joule pro Impuls angelegt wurde (Bereich 1.2-1,6 J/Puls), was im Mittelwert 14 Laserimpulse/Kanal ergibt.

Ergebnisse: Tabelle 2 listet die wesentlichen Ergebnisse im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit auf. Es bestanden statistisch signifikante Unterschiede bei der Verbesserung der Angina pectoris und dem Überleben nach 12 Monaten (ereignisfrei, kein Therapieversagen (Freedom From Treatment Failure) und keine erneute stationäre Aufnahme aus kardialen Gründen (Freedom From Cardiac Rehospitalization)). Es gab keine offensichtlichen Unterschiede bei der Perfusion, wie dies anhand von Thallium-Belastungstests gemessen wurde (Tabelle 2).

Schätzungen der Mortalität nach Kaplan-Meier nach 12 Monaten waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar: 87 % für die Patienten mit TMR-Behandlung und 91 % für Patienten der MM-Gruppe.

In der TMR-Gruppe starben fünf von 23 Patienten (22 %), die vor Juli 1996 behandelt wurden, innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung. Die Untersucher ordneten diese Todesfälle der Patientengruppe zu, die während der Vorbereitung des TMR-Eingriffs eine „Flüssigkeitsaufnahme“ erfuhren, bzw. der Manipulation des Herzens und der Tatsache, dass zwischen der Herstellung der Kanäle keine Pausen gemacht wurden. Diese Vorgehensweisen wurden im Juni 1996 geändert.

Von Juli 1996 bis zum Abschluss der Einschlussphase im Juli 1998 erhielten weitere 109 Patienten im Rahmen der Studie eine TMR. In dieser Gruppe betrug die 30-Tages-Mortalität 1.8 % (2/109).

TMR-Studie nach Zulassung

Zweck: Der Zweck der Studie bestand darin, die Krankheitsmerkmale der Patienten, die sich einer TMR unterzogen, und frühzeitige Prädiktoren (Risikofaktoren) für die postoperative Mortalität (30-Tages-Frist) genauer zu definieren. Die TMR wurde unter Verwendung des SoloGrip III Handstücks und des PEARL 5.0 Handstücks durchgeführt.

Studiendesign und Patienten: Diese einarmige, nicht-randomisierte Multicenter-Studie nach Zulassung wurde zwischen März 1999 und Februar 2010 in 18 US-amerikanischen Zentren durchgeführt. Insgesamt wurden 358 Patienten, die sich einer TMR-Behandlung unterzogen [286 retrospektive (nach PMA-Genehmigung, jedoch vor Genehmigung der nach der Zulassung geplanten Studie (PAS)) und 72 prospektive Patienten], in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Eingriffs wurden alle Patienten der Klasse IV der CCS-Klassifikation für Angina pectoris zugeordnet und wiesen eine Ejektionsfraktion von >25% auf (Mittelwert = 48.1±11.1). Endpunkte der Studie bestanden in der frühen Mortalität aufgrund jeglicher Ursachen (all-cause) und im frühen Auftreten größerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), einschließlich von kardial bedingten Todesfällen, zerebrovaskulärem Insult, Myokardinfarkt (MI) mit und ohne pathologische Q-Zacke, kongestivem Herzversagen und schwerwiegenden Arrhythmien. Diese Daten wurden mit den TRM-Daten aus der Phase vor der Zulassung verglichen (n=132). Die Erfahrung des Operateurs wurde erfasst, indem das Verhältnis zwischen Anzahl der TMR-Eingriffe gegenüber der Patienten-Mortalität und dem Auftreten von MACE bewertet wurde.

Verfahren: Die medizinische Vorgeschichte und die Verfahrensdaten wurden für alle Patienten erhoben. Die Poolbarkeit der retrospektiven und prospektiven Patienten wurde über die Einschlussverfahren und die Vergleichbarkeit zwischen demographischen und medizinischen Verlaufsdaten sichergestellt. Die Patienten wurden im Krankenhaus und nach der Entlassung bis zu 30 Kalendertage nach dem TMR-Verfahren beobachtet. Während dieser 30-Tages-Frist wurden jegliche Mortalitäten bzw. MACE erfasst.

Ergebnisse: Die dreißigtägige Follow-up-Phase wurde für alle Patienten abgeschlossen (100 %). Innerhalb der 30 Tage nach TMR wurden 8 Todesfällen (2.2 %) berichtet: 6 waren kardialer Ursache und 2 waren nicht-kardial bedingt. Es gab keinen signifikanten Unterschied (p=0.66) hinsichtlich der frühen Mortalität zwischen retrospektiven (2.1 %) und prospektiven Patienten (2.8 %). Jedoch war die frühe Mortalität bei Patienten aus der Zeit nach Zulassung (2.2 %) im Vergleich zu den Patienten vor Zulassung (5.3%) statistisch reduziert (p=0.0033). Die univariate Analyse der 358 Patienten umfassenden Studienkohorte wies darauf hin, dass bei Patienten mit Ejektionsfraktionen <30 % (n=27)

ein statistisch signifikanter Anstieg der Mortalität vorlag, wenn diese mit Patienten verglichen wurden, die Ejektionsfraktionen von >30 % aufwiesen (n=331; 11.1 % gegenüber 1.5 %, p=0.0167).

Es gab 43 MACE, die bei 33 Patienten auftraten, was zu einer 30-Tages-Ereignisrate von 9.2 % führte. Schwerwiegende Arrhythmien machten den größten Anteil der MACE aus (n=25; 58 %), gefolgt von kongestivem Herzversagen (n=8; 19 %), Tod kardialer Ursache (n=6; 14 %), MI ohne pathologische Q-Zacke (n=2; 5 %), MI mit pathologischer Q-Zacke (n=1; 2 %) und zerebravaskulärer Insult (n=1; 2 %). Es lag bei der 30-Tages-MACE-Rate kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen mit prospektiv bzw. retrospektiv eingeschlossenen Patienten vor (p=0.82). Die Anzahl der TMR-Kanäle war in der Studie der einzige statistisch signifikante Prädiktor für MACE. Patienten mit >40 Kanälen (n=83) wiesen im Vergleich zu denjenigen mit <40 Kanälen (n=273) eine statistisch höhere MACE-Rate auf (18.7 % vs. 7.0 %, p=0.0095).

Die ersten beiden TMR-Patienten der Chirurgen (n=49) und die drei ersten TMR-Patienten am jeweiligen Studienstandort (n=57) wurden als Lernkurve betrachtet. Es bestand ein leichter, statistisch aber nicht signifikanter Anstieg bei der frühen Mortalität während der Lernkurve des Chirurgen (4.1 % gegenüber 1.9 %, p=0.3010). Jedoch war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer MACE während der Lernkurve des Chirurgen statistisch signifikant höher als während des späteren Zeitraums (18.4 % gegenüber 7.8 %, p=0.0293). Der bemerkenswerteste Unterschied lag bei den Arrhythmien mit einer Häufigkeit von 16.3 % während der Lernkurve gegenüber 5.2 % bei späteren Patienten (p=0.0091). Es bestand kein statistischer Unterschied hinsichtlich der MACE bei der Lernkurve des Zentrums, wenn dies mit späteren Patienten verglichen wurde.

Die Stärken der nach Zulassung durchgeführten Studie bestanden im Follow-up von 100 % der eingeschlossenen Patienten und in der großen Anzahl von Zentren, die Patienten aufwiesen. Studienschwächen zeigten sich in der langsamen Einschussrate und in der Nutzung retrospektiver Patientendaten.

7. PATIENTENAUSWAHL UND BEHANDLUNG

7.1 Spezifische Patientenpopulationen

Sicherheit und Wirksamkeit des CardioGenesis-Laser-Systems wurden für die folgenden spezifischen Populationen nicht untersucht:

- Patienten unter 18 Jahren;
- Schwangere Patientinnen, Patientinnen während der Wehentätigkeit und Geburt;
- Stillende Mütter;
- Patienten, die unter einer aktiven Lebererkrankung, Nierenversagen, Krebs oder schwerwiegenden Infektionen leiden;
- Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von unter 25 %;
- Patienten mit mechanischen Herzklappen;
- Patienten mit Angina pectoris der CCS-Klasse III oder besser;
- Patienten mit myokardialer Ischämie, die auf die rechte Ventrikelwand begrenzt ist.
- Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 3 Wochen einen Myokardinfarkt mit pathologischer Q-Zacke erlitten hatten.
- Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen einen Myokardinfarkt ohne pathologische Q-Zacke erlitten hatten.

8. INFORMATION ÜBER DIE BERATUNG DER PATIENTEN

Dieses Gerät ist auf die Anwendung bei Patienten beschränkt, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben, um sicherzustellen, dass die mit der TMR verbundenen Risiken vollständig erklärt und vom Patienten auch vollständig verstanden wurden (gilt nur für die Vereinigten Staaten).

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass eine Verbesserung der Angina pectoris schrittweise erfolgen kann und sie daher ihre antianginösen Medikamente weiterhin einnehmen sollten, und dass die Notwendigkeit für die Einnahme dieser Arzneimittel bei späteren Untersuchungen neu bewertet werden wird.

Die Patienten müssen auf die Risiken des Verfahrens hingewiesen werden, u.a. auf die Möglichkeit:

- einer wiederkehrenden Angina pectoris;
- des Fortschreitens der myokardialen Ischämie;
- einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz;
- für kardiale Arrhythmien;
- Tod.

9. KONFORMITÄT MIT GELTENDEN STANDARDS

Das CardioGenesis-Laser-System wurde nach den Anforderungen der folgenden US-amerikanischen und internationalen Standards getestet und die entsprechende Konformität nachgewiesen:

- IEC 60601-1-1:2000 Medizinische elektrische Geräte – Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit;
- IEC 60601-1-2:2001 Medizinische elektrische Geräte – Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit - Ergänzungsnorm: Elektromagnetische Verträglichkeit;
- IEC 60601-2-22:1995 Medizinische elektrische Geräte - Besondere Festlegungen für die Sicherheit von diagnostischen und therapeutischen Lasengeräten;
- 21 CFR 1040.10: U.S. Laser Product Performance Standards;
- EN 55011:1998 + A1:1999 (Radiated and Conducted Emissions)
- IEC 60825-1:1993 + A1:1997 + A2:2001 (Sicherheit von Laser-Einrichtungen - Klassifizierung von Anlagen, Anforderungen und Benutzer-Richtlinien)

10. LIEFERUMFANG

10.1 Verpackung

Das CardioGenesis-Laser-System besteht aus der Holmium-YAG-Laserkonsole und dem zur einmaligen Verwendung bestimmten Handstück als Zuführsystem.

Die Laserkonsole wird im Krankenhaus durch qualifiziertes Personal installiert, das von CryoLife® zugelassen ist.

Das SoloGrip III Handstück für den Einmalgebrauch wird steril geliefert. Wenn die Verpackung beschädigt ist, darf es nicht mehr verwendet werden.

STERIL: Jedes SoloGrip III Handstück wird unter Einsatz von EO sterilisiert und wird zum einmaligen Gebrauch steril geliefert. Nicht wiederverwenden oder erneut sterilisieren. Die erneute Sterilisierung kann sich negativ auf die ordnungsgemäße mechanische Funktion auswirken und könnte zur Verletzung des Patienten führen. Untersuchen Sie die sterile Verpackung daher sorgfältig auf Beschädigungen oder Mängel, bevor das Gerät zum Einsatz kommt.

VORSICHT: Fragiles chirurgisches Instrument. Bitte beim Entnehmen aus der Verpackung sorgsam damit umgehen. Übermäßige Zugbelastung oder Spannung an der im Handstück enthaltenen optischen Faser kann zu einer Beschädigung des Geräts bzw. zu Funktionsstörungen führen.

10.2 Lagerung

Das SoloGrip III Handstück muss in einer sauberen, trockenen Umgebung unter Bedingungen gelagert werden, die es vor extremen Temperaturen und Feuchtigkeit schützen. Um eine Beschädigung des Geräts zu vermeiden, keine anderen Gegenstände auf der Geräteverpackung ablegen. Es sollte für eine ordnungsgemäße Erneuerung der Bestände gesorgt werden.

10.3 Handling

Das SoloGrip III Handstück enthält fragile faseroptische Bestandteile. Behandeln Sie das Instrument daher stets mit Sorgfalt. Die Laserkonsole in Nähe des sterilen Feldes platzieren. Legen Sie das weiße Faserkoppelstück in Nähe der Operationsstelle ab, um die Zugspannung auf die optische Faser während des Geräteeinsatzes zu minimieren. Die optische Faser während des Testlaufs oder während der Operation nicht anfassen. Die optische Faser nicht über scharfe Kanten knicken. Wenn sich an der optischen Faser Bruchstellen oder Rissen zeigen, die Anwendung sofort unterbrechen und das Gerät austauschen.

11. INFORMATION FÜR DEN KLINISCHEN EINSATZ

11.1 Einverständniserklärung des Patienten

Zusätzlich zur Standardeinverständniserklärung vor Operativen Eingriffen muss von jedem Patienten vor dem jeweiligen Verfahren ein verfahrensspezifisches Einverständnismformular unterzeichnet werden, um sicherzustellen, dass die mit der TMR verbundenen Risiken dem Patienten vollständig erklärt wurden (gilt nur für die Vereinigten Staaten).

11.2 Bedienungsanleitung für das Gerät

Das SoloGrip III Handstück verfügt über einen konturierten Griff aus Kunststoff mit einem Schieber, der mit dem Daumen betätigt wird und über den die optische Faser vorgeschoben und nach Herstellen des TMR-Kanals wieder zurückgezogen wird. Anhand der dreistufigen Einraststellungen kann die Faser auf drei unterschiedliche Längen vorgeschoben werden: 2,5 cm, 3,0 cm und 3,5 cm. Über das integrierte Absperrventil und das SoloGrip III Handstück kann eine Spül- bzw. Vakuumsaugkanüle nach Bedarf angeschlossen werden.

Das SoloGrip III Handstück ist auf die Ein-Hand-Steuerung der optischen Faser ausgelegt, die im Gerät integriert ist. Der Führungsschaft am SoloGrip III Handstück ist ungefähr 14 cm lang und hat einen Außendurchmesser von 3,8 mm. Das distale Ende des Führungsschaftes ist um 90 Grad gebogen und die Spitze mit einem weichen, flexiblen Saugnapf mit einem Durchmesser von 12 mm ausgestattet.

Das distale Griffteil des SoloGrip III Handstücks weist einen Drehknopf auf, mit dem der Führungsschaft manuell gedreht werden kann. Eine Vakuumsaugkanüle kann an das SoloGrip III Handstück angeschlossen werden, um die Stabilisierung des Saugnapfs an der Herzoberfläche noch zu verstärken, bzw. es kann über das integrierte Absperrventil eine Spülflüssigkeit zugeführt werden, um das Epikard feucht zu halten.

11.3 Inspektion vor dem Einsatz

Prüfen Sie die sterile Verpackung auf Beschädigungen oder Mängel, bevor Sie sie öffnen. Das Gerät darf nach dem auf der Verpackung angegebenen Stichtag (Verwendbar bis) nicht mehr verwendet werden. Wenn die sterile Verpackung nicht mehr unversehrt ist oder wenn die Verpackung oder das Gerät Mängel aufweisen, das Gerät nicht mehr verwenden und zwecks Information zur Rücksendung Kontakt mit Ihrem CryoLife-Händler aufnehmen.

EINSTELLUNG VOR DEM EINGRIFF

1. Den Laser vor der Vorbereitung des Patienten einmal zur Probe starten.
 - a. Die separat gelieferte Testfaser des CardioGenesis-Lasers aus der Verpackung nehmen, die Kunststoff-Endkappen abnehmen und die Faserverbindungsselemente vor der Verwendung prüfen.
 - b. Den Testfaser-Verbinder an der Laserkonsole an den Laserausgang anschließen. Einen kleinen, nicht-metallischen Wasserbehälter ungefähr zur Hälfte mit Wasser füllen. Hinweis: wird zu wenig Wasser oder ein Metallbehälter benutzt, kann dies zu einer Beschädigung der Testfaser oder zu einer Verletzung des Bedieners führen.
 - c. Stellen Sie den Laser auf den Kalibrierfaktor ein, der auf dem Etikett der Einwegverpackung angegeben ist. Geeigneten Laser-Augenschutz anlegen.

- d. Das distale Ende der Testfaser so positionieren, dass es die Oberfläche des Wassers gerade berührt, und den Fußschalter betätigen. Die Laserenergie aus der Testfaser muss ein knackendes Geräusch erzeugen.
 - e. Testfaser abnehmen und das distale Ende der Faser trocknen. Beide Endkappen wieder aufsetzen und die Testfaser in ihrer Originalverpackung aufbewahren.
 - f. Für weitere Informationen zur Testfaser siehe die Gebrauchsanweisung der Laserkonsole.
2. Die Beidienschwester muss die äußere Hülle des SoloGrip III Handstücks öffnen, um den inneren versiegelten Behälter gegenüber der Operationsschwester präsentieren zu können.
 3. Die OP-Schwester löst die Tyvek® Deckelfolie von der Verpackungsschale und übergibt das faseroptische Verbindungselement an die Beidienschwester, damit sie es an die Laserkonsole anschließt.

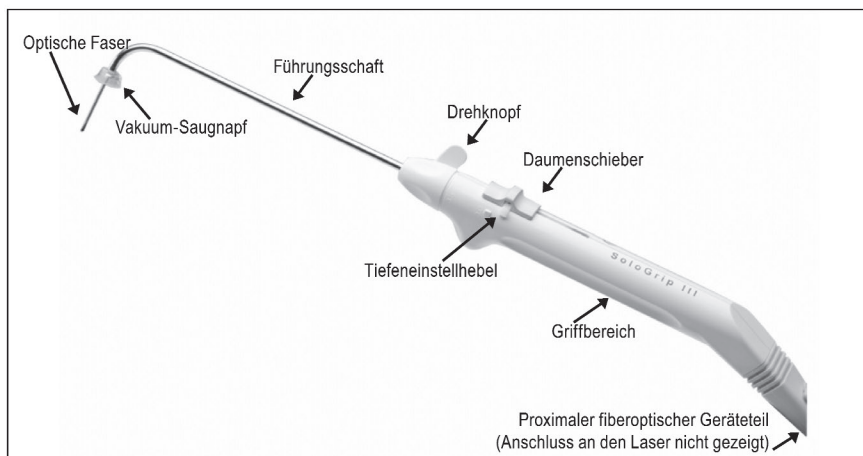


Abbildung 1

4. Die Beidienschwester nimmt die Kunststoffendkappe ab und schließt das fiberoptische Verbindungselement an die Laserkonsole an.
5. Wenn ein Vakuum angelegt werden soll, an das Absperrventil am distalen Ende des SoloGrip III Handstücks eine sterile Vakuumkanüle anschließen. Vakuum je nach Wunsch ungefähr auf 102-152 mmHg einstellen.
6. Wenn eine Spülung angelegt werden soll, eine sterile normale Kochsalzlösung an das Absperrventil am distalen Ende des SoloGrip III Handstücks anschließen. Die Durchflussrate auf ungefähr 1 Tropfen pro Sekunde einstellen.
7. Der Laser muss so eingestellt werden, wie dies in der Bedienungsanleitung für die Laserkonsole beschrieben ist.
8. Geben Sie mit dem SoloGrip III Handstück in einen Behälter mit sterilem Wasser oder Kochsalzlösung einen Testimpuls ab, um sicherzustellen, dass die Laserenergie ordnungsgemäß über die optische Faser abgegeben wird. Achten Sie darauf, dass die optische Faser während des Tests mit der Wasseroberfläche/Oberfläche der Kochsalzlösung in Kontakt ist. Achten Sie darauf, dass die optische Faser nicht mit den Wänden des Behälters in Kontakt kommt.

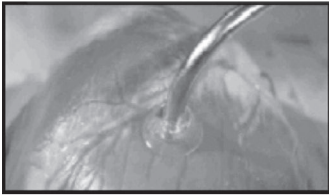


Abbildung 2

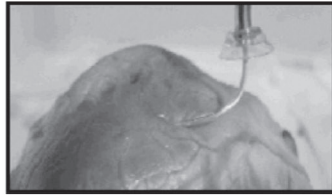
KLINISCHER EINSATZ

1. Wichtige Punkte, die beim Einsatz des SoloGrip III Handstücks zu beachten sind:

- Idies ist ein empfindliches chirurgisches Gerät, das sehr dünne optische Fasern enthält.
- Nach dem Lasern muss die optische Faser komplett zurückgezogen werden, bevor der Saugnapf von der epikardialen Oberfläche entfernt wird.
- Die optische Faser nicht über scharfe Kanten biegen, wenn sie durch das Myokard vorgeschoben bzw. zurückgezogen wird.
- Während des Eingriffs auf jegliche Funkenbildung entlang der faseroptischen Komponente achten. Blitzende Lichtimpulse im Verbindungselement während der Anwendung sind normal.
- Das Versäumnis, den Zustand der optischen Faser regelmäßig zu prüfen, kann zu unerwünschten Ereignissen führen.



a. Den Saugnapf sicher an der epikardialen Oberfläche ansetzen.



b. Wenn beim Herausziehen aus dem Myokard seitlicher Druck auf die optische Faser ausgeübt wird, kann dies die faseroptischen Komponenten beschädigen.

Abbildung 3

2. Das Vakuum kann dazu eingesetzt werden, um den Saugnapf des SoloGrip III Handstücks am Epikard zu stabilisieren. Das Handstück kann auch ohne die Vakuumfunktion verwendet werden.
3. Zwecks Voreinstellung der Vorschublänge der optischen Faser den Tiefen-Stopp-Schieber verwenden (entweder bei 2.5 cm, 3.0 cm oder 3.5 cm einrasten). Um die Vorschublänge für die optische Faser auf 2.5 cm einzustellen, den Tiefen-Stopp-Schieber nach rechts schieben. Um die Vorschublänge für die optische Faser auf 3.0 cm einzustellen, den Tiefen-Stopp-Schieber nach links schieben. Um die Vorschublänge für die optische Faser auf 3.5 cm einzustellen, den Tiefen-Stopp-Schieber in der mittleren Position belassen.
4. Zum Vorschieben der optischen Faser den Daumenschieber vorwärts drücken und gleichzeitig den Fußschalter betätigen, um Laserenergie freizusetzen. Die Energie muss an den Behandlungsbereich abgegeben werden, bis die optische Faser in die Herzkammerwand eindringt. Das Eindringen in die Herzkammerwand darf nicht mehr als 10-20 Impulse von der Laserkonsole erfordern.
5. Nach Herstellen des jeweiligen Laserkanals die optische Faser komplett wieder in das Handstück zurückziehen, bevor der Saugnapf in eine neue Position gebracht wird.
6. Zu Beginn und nachdem jeweils 2-5 Kanäle hergestellt wurden, den Laser in den „Standby“-Modus bringen, die faseroptische Komponente vollständig ausfahren, reinigen und die optische Faser prüfen. Ein Hinweis auf einen Faserbruch könnte in einer farblosen Stelle bestehen. Wenn eine farblose Stelle entdeckt wird, oder wenn ein Schaden an der optischen Faser festgestellt wird, wie z.B. Knicke, Verbrennungen, Schmelzpunkte oder ein Bruch, muss die Anwendung unterbrochen und das Gerät durch ein neues SoloGrip III Handstück ersetzt werden.

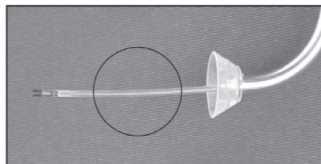


Abbildung 4

Vorsicht: Es wird empfohlen, die Laserkonsole während dieser Inspektion in den „Standby“-Modus zu bringen.

7. Wenn ein Vakuum angelegt wird, das Vakuumsiegel durch direktes Hochheben des Saugnapfes unmittelbar nach dem Zurückziehen der optischen Faser rasch unterbrechen.
8. Es wird empfohlen, das SoloGrip III Handstück jeweils nach ungefähr 10 Kanälen zu spülen oder zu befeuchten (maximaler Durchfluss 50 ml/min), bzw. immer dann, wenn sich der Daumenschieber nicht mehr frei bewegen lässt.
9. Der Drehknopf kann im und gegen den Uhrzeigersinn gedreht werden, um die Richtung des Führungsschaftes und damit die optische Faser einzustellen.

11.4 Schulung des Operateurs

Das US-amerikanische Bundesgesetz schränkt den Einsatz dieses Geräts auf Fachärzte ein, die im Bereich der Laser-Herzchirurgie einschließlich des Betriebs eines Lasergeräts eine spezifische Weiterbildung durchlaufen haben. Die Schulung des Chirurgen für den Einsatz des CardioGenesis-Laser-Systems muss eine Trainingseinheit zum Einsatz der Laserkonsole und des SoloGrip III Handstücks sowie eine geeignete klinische Weiterbildung beinhalten.

Das CardioGenesis-Laser-System darf nur von Mitarbeitern eingesetzt werden, die eine Weiterbildung für den ordnungsgemäßen Gebrauch des CardioGenesis-Laser-Systems erfolgreich absolviert haben, so wie diese von CryoLife zugelassen ist. Diese Weiterbildungsmaßnahme umfasst einen theoretischen und einen praktischen Ausbildungsteil in folgenden Bereichen:

- Richtlinien zur Auswahl der Patienten
- TMR-Technik
- Richtlinien zum Patienten-Management.

Laser-Schulung

Das American National Standards Institute bietet für den Einsatz von Lasern in der Medizin und Chirurgie folgende Normvorschriften an: ANSI Z136.3, „American National Standard for Safe Use of Lasers in Health Care Facilities“, 2005.

ANSI Z136.1, „American National Standard for Safe Use of Lasers“, 2007.

Für weitere Informationen zur Schulung kontaktieren Sie uns bitte unter 1-800-741-7062 (Vereinigte Staaten und Kanada) bzw. +1-770-419-3355 (Internationale Anrufe).

11.5 Wirkmechanismen

Die Mechanismen, aufgrund der TMR zu einer Verbesserung der Angina pectoris beiträgt, sind nicht bekannt. Zusätzlich zu den Beiträgen, die ein gewisser Placebo-Effekt leisten mag, beinhalten aktuelle Theorien die folgenden Ansätze:

- Stärkere Durchblutung des Myokards über die erzeugten Kanäle;
- Stärkere begleitende Wirkung aufgrund der Angiogenese;
- Symptomreduzierung aufgrund der Unterbrechung von Schmerzleitungsfasern;
- Mögliche Mikroinfarkte im Myokard.

12. PATIENTENHANDBUCH

Die Broschüre mit dem Titel „Information for Patients Considering Transmyocardial Revascularization“ liefert allgemeine Informationen für den potentiellen Patienten im Hinblick auf die Risiken und den Nutzen, die mit einer TMR-Behandlung verbunden sind.

13. PRODUKTINFORMATION HAFTUNGS-AUSSCHLUSS

CryoLife hat bei der Herstellung dieses Geräts auf besondere Sorgfalt geachtet. CRYOLIFE SCHLIESST SÄMTLICHE GARANTIEEN AUS, UNABHÄNGIG DAVON, OB DIESE AUSDRÜCKLICH ODER DURCH GESETZESWIRKUNG IMPLIZIERT ODER ANDERWEITIG BESTEHEN, UNTER ANDEREM EINSCHLIESSLICH JEGLICHER IMPLIZierter GARANTIEZUSAGEN BEZÜGLICH DER ALLGEMEINEN GEBRAUCHSTAUGLICHKEIT ODER ZWECKDIENLICHKEIT, DA SICH HANDLING, LAGERUNG, WIEDERVERWENDUNG UND ERNEUTE STERILISATION DIESES GERÄTES DURCH DEN NUTZER, SOWIE FAKTOREN IN ZUSAMMENHANG MIT DEM PATIENTEN, DER DIAGNOSE, BEHANDLUNG UND SONSTIGE EINFLÜSSE, DIE SICH DER KONTROLLE DURCH CRYOLIFE ENTZIEHEN, AUF DIESES GERÄT UND DIE DURCH DESSEN EINSATZ ERZIELTEN ERGEBNISSE AUSWIRKEN.

CRYOLIFE HAFTET NICHT FÜR JEGLICHE BEILÄUFIG ENTSTANDENEN SCHÄDEN, NOCH FÜR NEBEN- UND FOLGESCHÄDEN, VERLUSTE, SCHÄDEN ODER KOSTEN, DIE DIREKT ODER INDIREKT AUS DER ANWENDUNG DIESES GERÄTS ENTSTEHEN. CRYOLIFE ÜBERNIMMT KEINERLEI ZUSATZHAFTUNG ODER VERANTWORTUNG IN ZUSAMMENHANG MIT DIESEM GERÄT, NOCH ERMÄCHTIGT DAS UNTERNEHMEN DRITTE PERSONEN, EINE HAFTUNG IN SEINEM NAMEN ZU ÜBERNEHMEN.

14. SYMBOLE

STERILE EO = Unter Einsatz von Ethylenoxid sterilisiert



= Vorsicht

REF

= Katalognummer

SN

= Seriennummer



= Nicht wiederverwenden

LOT

= Chargen-Code



= Verwendbar bis

LATEX

= Ohne natürliches Gummi/
Latex hergestellt



= Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden



= Siehe Gebrauchsanweisung



= Nicht erneut sterilisieren



= Nicht-pyrogen

RxONLY = Nur für den behandelnden Arzt

QTY

= Menge

CAL

= Kalibrierfaktor

Zugelassene Vertretung in der Europäischen Gemeinschaft



EU-Vertretung

CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House

The Guildway

Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey GU3 1LR

Großbritannien

+44 (0) 1483 441030

+44 (0) 1483 452860



CryoLife®

Life Restoring Technologies®

www.cardiogenesis.com

Hersteller



CryoLife, Inc.
1655 Roberts Boulevard, NW
Kennesaw, Georgia 30144
Vereinigte Staaten
1-800-741-7062, Vereinigte Staaten und Kanada
1-770-419-3355, International
770-590-3753, Fax

CryoLife, Life Restoring Technologies das snowflake Design, CardioGenesis und SoloGrip Handelsmarken sind Eigentum von CryoLife, Inc.

Alle anderen verwendeten Handelsmarken sind Eigentum des jeweiligen Inhabers der Marke.

© (2015) CryoLife, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

LC0001.002 (01/2015)