CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

Gebrauchsanweisung

CE 0344

Hersteller:
Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. NE
Kirkland, WA 98033
USA

EG Vertreter:
MedPass International, Ltd.

Windsor House
Bretforton
Evesham
Worcestershire WR 11 7 JJ
Vereinigtes Konigreich

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

GEBRAUCHSANWEISUNG

Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (XE2)

I. Systembeschreibung

Das Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS™) ist ein medizinisches Gerät der Klasse III und besteht aus den folgenden Bestandteilen:

1) Einem rechtlich geschützten Implantat zum permanenten Verbleib im Konorar-Sinus (sinus coronarius/CS)/in der großen Herzvene (vena cordis magna/VCM)

2) Einem Anwendungssystem, das auf einem Katheter basiert, bestehend aus einem gebogenen CMCS-Einführkatheter (3,2 mm Außen-Durchmesser) und einem Griffstück.

Das Implantat wird am Handstück befestigt und durch den CMCS-Anwendungskatheter in die Koronarvene entlang der posterolateralen Seite des mitralen Anulus eingeführt. Das Implantat ist dazu bestimmt, den mitralen Anulus in eine Form zurückzubringen, die die anulare Dilatation und die Mitralinsuffizienz verringert.

Die spezifischen Bestandteile des CARILLON Mitral Contour System werden wie folgt beschrieben:

- **Implantat**

  Das XE2 Implantat besteht aus Nitinol und Titan, wird in verschiedenen Längen mit unterschiedlichen Ankergrößen hergestellt und kann dadurch der individuellen venösen Anatomie angepasst werden. Das Implantat besteht aus einem distalen Anker (in der VCM platziert), einem proximalen Anker (im CS platziert), dem Bandverbinder (verbindet die beiden Anker) sowie dem proximalen und distalen Klemmrohr. Der Verschlußhöcker und der Pfeilkopf helfen bei der Sicherung der entsprechenden Ösen in der verschlossenen Position (Abb. 1.1). Das Implantat wurde dazu entwickelt, in der Koronarvene entfaltet, gespannt und gesichert zu werden.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

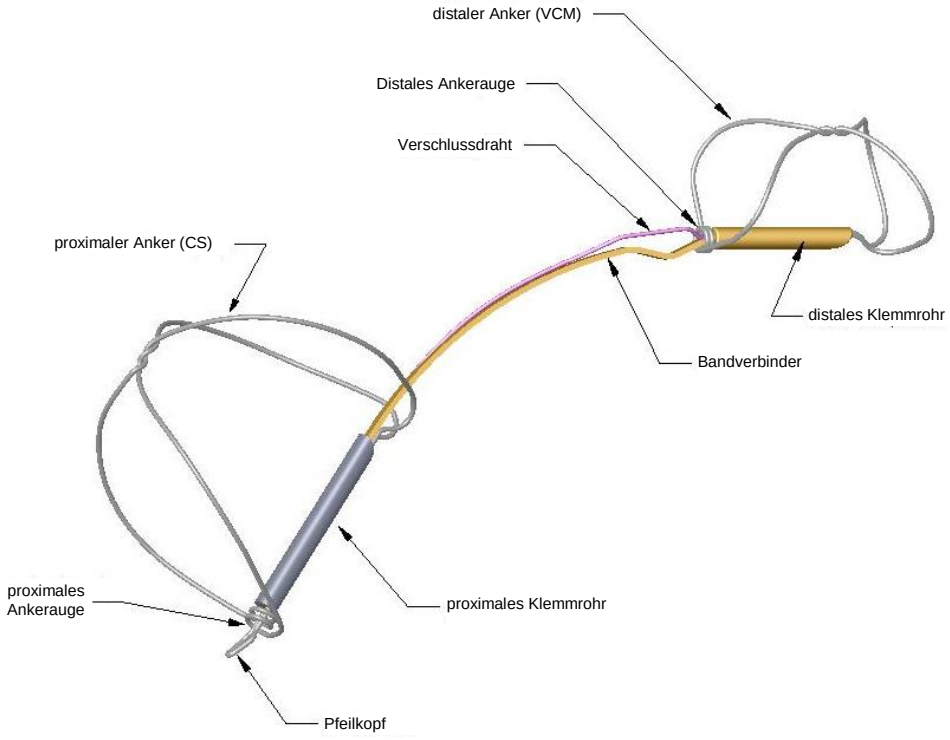

Abbildung 1.1: Illustration des CARILLON XE2 Implantats (tatsächliches Gerät ist gleichmäßig silbern gefärbt)

- **Anwendungssystem**

  CMCS-Anwendungskatheter:

  Der Anwendungskatheter ermöglicht die perkutane Einführung eines Messkatheters, die Befestigung der Patrone, die Platzierung des Implantats, die Auslösung des Verschlussmechanismus des distalen Ankers und die Rückführung des Implantats (falls nötig).

  Der Anwendungskatheter besteht aus einer metallverstärkten Polymerhülle mit einem „Y“-förmigen Luer-Verbinder und kann einem maximalen Injektionsdruck von 1700 KPa (246 psi) widerstehen. Die Katheterspitze ist röntgenpositiv. Der Anwendungskatheter ist an seinem distalen Ende gebogen und hat einen Durchmesser von 3,2 mm, bei einer effektiven Länge von 70 cm. Der Innendurchmesser ist 2,5 mm und nimmt einen 0,89 mm (0,035”) Führungsdraht oder einen diagnostischen oder ablenkbaren Katheter mit einem Außendurchmesser von 7F (2,3 mm) auf (Abb. 1.2).

  Der gerade Verbinder wird für das Vorschieben und Entfernen eines Messgeräts und zur Einführung des Implantats benutzt. Der seitliche Verbinder kann für die Injektion eines Röntgenkontrastmittels benutzt werden.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

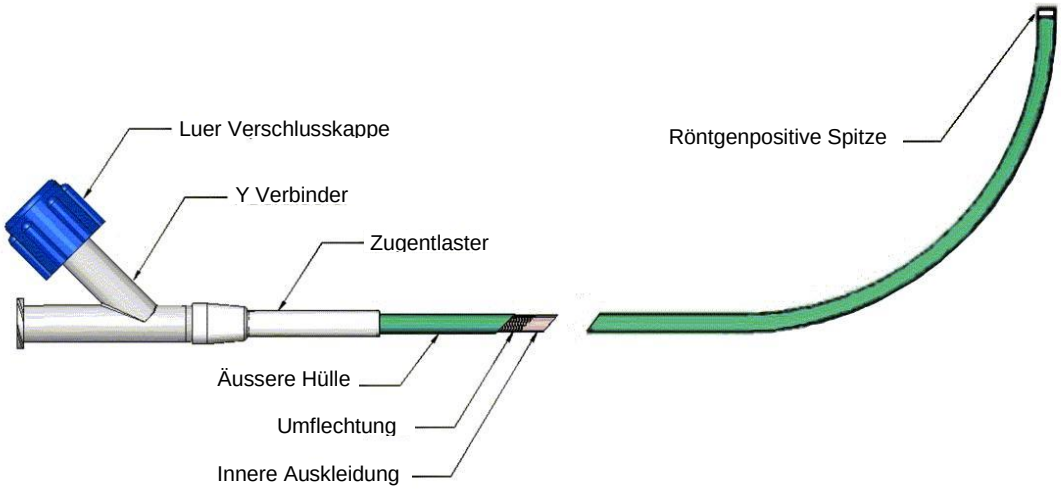

Abbildung 1.2: CMCS-Anwendungskatheter

Handstück:

Das Handstück besteht aus einer Patrone, einer Hülle/Schiebereinheit und einem Griffstück mit Patronenfenster, drehbaren Knöpfen und Sicherheitsauslöser (Abb. 3). Das distale Ende der Patrone (Luer-Außengewinde) ist an den Luer-Verbinder des geraden Anschlusses am proximalen Ende des Anwendungskatheters anzuschließen.

- In seiner Verpackung enthält die Patrone das Implantat, das in der unverschlossenen Position im Patronenlumen eingefaltet ist. Es enthält außerdem das distale Teilstück der Hülle/Schiebereinheit, die mit dem Implantat verbunden ist. Während der Platzierung wird das Implantat manuell von der Patrone in den Anwendungskatheter geschoben.
    - Die Hülle/Schiebereinheit besteht aus einem Verschlussdraht und einem Spanndraht, einem Schieber und einer polymeren Hülle für den Verschluss des proximalen Ankers. Die Kombination von Schieber und Draht hilft bei der Einführung, Platzierung und Entkopplung des Implantats vom Handstück. Ihr Mechanismus stellt sicher, dass das Implantat bis zum richtigen Zeitpunkt zur Entkopplung (über den Sicherheitsauslöser und den Auslöser) mit dem Handstück verbunden ist.
- Das Handstück dient der Platzierung, Entkopplung und der Rückführung des Implantats. Diese Aktionen werden über das Drehen der Knöpfe vorgenommen, die kontrollierte Bewegungen des Anwendungskatheters, des Implantats, der Hülle/Schiebereinheit und des Entkopplungsmechanismusses erlauben. Der Sicherheitsauslöser muss vor der Entkopplung des Implantats vom Handstück entfernt werden.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

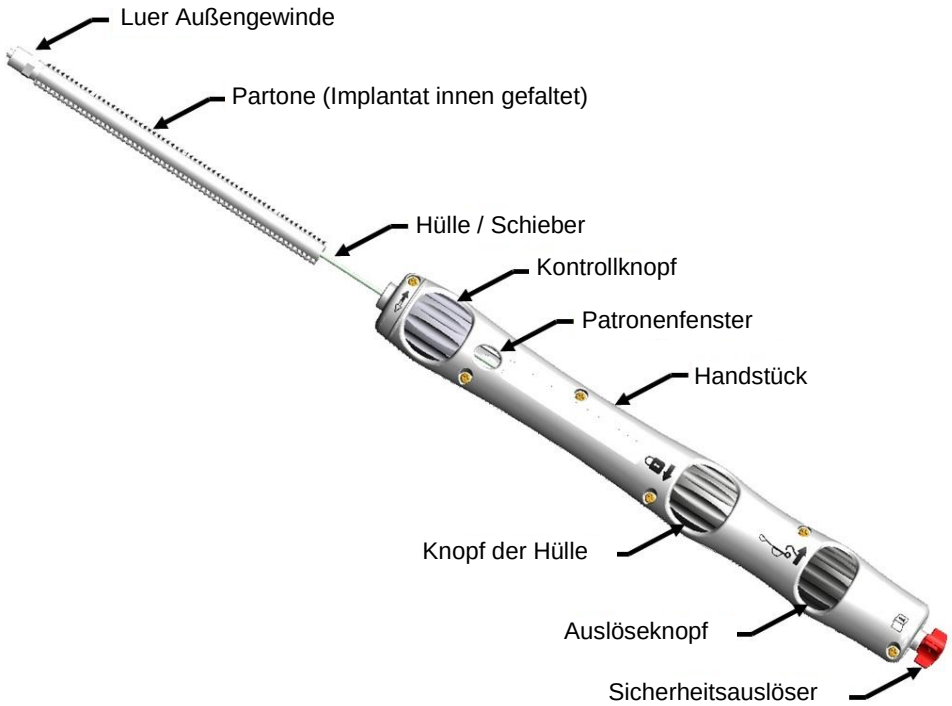

Abbildung 1.3: Baugruppe CARILLON Handstück

II. Anwendungsbereich

Das CARILLON Mitral Contour System (XE2) ist für die Anwendung bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz bestimmt.

III. Gegenanzeigen

Das CARILLON Mitral Contour System ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit bestehenden Implantaten im CS/VCM
- Patienten, denen eine Mitralklappe ersetzt wurde oder die ein Anuloplastie-Ringimplantat haben

IV. Benutzeranforderungen

Das CARILLON Mitral Contour System ist nur zur Anwendung durch Ärzte, die Erfahrung mit vaskulären Katheterisierungen haben und die in der korrekten Anwendung des CARILLON Systems unterwiesen wurden.

Eine Platzierung des Implantats soll nur in Institutionen vorgenommen werden, in denen eine Notoperation möglich ist.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

V. Warnungen

- Sollte der Patient einen länger andauernden AV-Block dritten Grades oder Asystolen zu irgendeinem Zeitpunkt des Vorgangs erleiden, brechen Sie den Vorgang ab.
- Falls die distalen Ankerverstrebungen versehentlich durch zu weite Einführung des Anwendungskatheters in die DA zusammengeklappt sind, drehen Sie das Implantat, führen Sie es zurück und entfernen es. Siehe Schritt 5 - Implantat Rückholung.
- Das Implantat kann nicht mit dem Handstück zurückgeführt werden, sobald es einmal entkoppelt wurde.
- Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt des Verfahrens ein koronares Venogramm eine klinisch signifikante venöse Dissektion in der Zielzone des Implantats nachweist, brechen Sie den Implantationsvorgang ab und überwachen Sie den Patienten.
- Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt des Verfahrens ein koronares Venogramm eine klinisch signifikante venöse Perforation in der Zielzone des Implantats nachweist, brechen Sie den Implantationsvorgang ab. Überwachen Sie den Patienten bezüglich möglichen Perikardergusses und beurteilen Sie die Notwendigkeit einer Perikard-Drainage.
- Falls bei einer Rückführung des CARILLON Mitral Contour System klinisch signifikantes abgeschältes venöses Gewebe an einer Komponente festgestellt wird, brechen Sie den Implantationsvorgang ab. Überwachen Sie den Patienten bezüglich möglichen Perikardergusses.
- Falls die Platzierung des Implantats eine signifikante Veränderung des Elektrokardiogramms (EKG) verursacht, führen Sie das Implantat zurück und entfernen es.
- Falls die Platzierung des Implantats eine signifikante Veränderung der Abmessungen einer klinisch signifikanten Arterie verursacht, ohne Reaktion auf intrakoronares Nitroglyzerin, führen Sie das Implantat zurück und entfernen es. Es müssen bezüglich der arteriellen Abmessungen wieder Normalwerte erreicht werden.

VI. Risiken

Der mit dem CARILLON Mitral Contour System verbundene Vorgang muss unter Koronarangiographie vorgenommen werden und damit schließen die mit dem CARILLON Mitral Contour System verbundenen Risiken solche ein, die mit der diagnostischen Koronarangiographie verbunden sind, sowie die Risiken, die mit der Platzierung, dem permanenten Verbleib und der Rückführung des CARILLON Implantats im und aus dem koronaren venösen System verbunden sind.

Die potentiellen Risiken, die mit dem CARILLON Mitral Contour System in Verbindung gebracht werden, schließen die folgenden Risiken ein, sind aber nicht auf sie beschränkt:

- Allergische Reaktion
- Angina pectoris
- Aortenstenose
- Blutungen
- Herzrhythmusstörungen
- Herztamponade
- Karotistrauma
- Chronische Nervenschädigung

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- Tod
- Freilegung venösen Gewebes
- Dissektion, Perforation, oder Riss eines koronaren Gefäßes
- Luft-, Gewebe-, Geräte- oder Thrombusembolie
- Hämatome
- Hämodynamische Verschlechterung
- Bruch des Implantats
- Unmöglichkeit der permanenten Platzierung des Implantats
- Infektion
- Entzündungen
- Ausbleibende Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz
- Geringere Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz
- Mitralstenose
- Myokardinfarkt
- Myokardischämie
- Verschluss eines Herzkranzgefäßes
- Perikarderguss
- Pneumothorax
- Längere Strahlenexposition durch Fluoroskopie
- Nierenversagen
- Schlaganfall
- Chirurgische Entfernung des Implantats
- Gewebstod
- Gewebedurchstoßung
- Vorübergehender ischämischer Anfall
- Vasovagale Reaktion
- Gefäßerosion
- Gefäßkrampf

VII. Vorsichtsmaßnahmen

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

- Lagern Sie alle Komponenten des CARILLON Mitral Contour System kühl und trocken in ihren Lagerboxen.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- Prüfen Sie die Verpackung vor der Benutzung. Benutzen Sie die Komponenten nicht, wenn die Tasche beschädigt oder geöffnet ist, oder wenn die Komponenten beschädigt zu sein scheinen.
- **Nur zur EINMALIGEN ANWENDUNG bestimmt.** Das Implantat, den Anwendungskatheter oder das Griffstück nicht wiederverwenden oder neu sterilisieren. Die Leistung des CARILLON Mitral Contour System kann durch Reinigung oder erneute Sterilisation beeinträchtigt werden. Erneute Benutzung kann zu Bruch des Implantats oder seiner Deformierung führen. Erneute Benutzung kann außerdem zu Beeinträchtigungen der Platzierung, der Rückführung und der Verankerungsstärke führen. Nicht autoklavieren.
- Benutzen Sie das Produkt vor Ablauf des „Produkt-Ablaufdatums“, das auf dem Etikett angegeben ist.
- Das CARILLON Mitral Contour System muss mit steriler Technik gehandhabt werden.

Spezifische Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Patientenauswahl

- Patienten mit einer Anamnese von Vorhofflimmern sollten sich vor dem Verfahren einem transösophageal Echokardiogramm unterziehen, um ein Gerinnsel am linken Herzohr auszuschließen, um das Risiko von Thromboembolie zu minimieren.
- Patienten mit Nickel-, Titan- oder Nickel/Titan (Nitinol)-Empfindlichkeit können auf das Implantat reagieren.
- Die permanente Platzierung des Implantats kann Vorgänge wie zum Beispiel die perkutane koronare Intervention oder die Platzierung eines Schrittmacherdrahts durch den Sinus coronarius als Resynchronisationstherapie beeinträchtigen. Einkapselung des Implantats ist vor künftigen Interventionen im Sinus coronarius in Erwägung zu ziehen . Patienten mit einer bekannten Erkrankung des Leitungssystems des Herzens, insbesondere bei einer Störung des Linksschenkelblocks, sollten für einen temporären transvenösen rechtsventrikulären Schrittmacher vor einer Kanülierung des koronaren Sinus in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit einer dominanten oder co-dominanten Kranzarterienzirkulation besteht eine größere Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer akuten vorübergehenden Kompression einer Kranzarterie während des Eingriffs.
- Bei Patienten mit einer signifikanten mitralen anularen Kalzifikation ist die Wahrscheinlichkeit der Reduzierung der mitralen Insuffizienz geringer.
- Patienten mit Non-compaction-Kardiomyopathie.
- Patienten mit hyperdynamischen Venenkompression; wenn ein Teil des Lumens der Koronarsinusvene während dem Herz-Kreislauf völlig kontrahiert.

Spezifische Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des Implantationsverfahrens

- Eine Platzierung des Implantats soll nur in Einrichtungen vorgenommen werden, in denen eine Notoperation des Herzens möglich ist.
- Kanülieren Sie nur die rechte interne Vena jugularis zur Einführung des CARILLON Mitral Contour System.
- Das distale Ende des distalen Ankers muss mindestens 9 cm vom CS Ostium weg platziert werden.
- Stellen Sie sicher, dass Sie die Größe der koronaren Vene richtig abschätzen und das geeignete Implantat auswählen.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- Wenn Sie Widerstand spüren, ziehen Sie das CARILLON Mitral Contour System nicht zurück und schieben Sie es auch nicht weiter vor. Nehmen Sie eine Fluoroskopie oder eine andere Untersuchung vor, um den Grund für den Widerstand zu bestimmen.
- Schieben Sie den CMCS-Anwendungskatheter stets über einen 6F oder 7F Außendurchmesser-Katheter, wie zum Beispiel einen angiographischen Vielzweck-Katheter (MPA) oder einen ablenkbaren Katheter, vor.

HINWEIS: Ein 7F-Katheter wird bevorzugt (gegenüber einem 6F), weil er den Lumendurchgang zwischen dem Diagnostik- und dem CMCS-Anwendungskatheter minimiert.

- Folgen Sie dem Standardprotokoll für Antikoagulation bei interventioneller Kardiologie, wenn Sie das CARILLON Mitral Contour System zur Anwendung bringen.
- Handstück und Katheter sind während des Vorbringens, Platzierens und der Rückführung des Implantats möglichst wenig zu biegen.
- Platzieren Sie keine Implantate an Stellen, an denen die Integrität eines koronaren Stents beeinträchtigt werden könnte. Prüfen Sie während des Implantationsvorgangs mittels Koronarangiographie auf Verstopfung der Kranzarterie.
- Stellen Sie sicher, dass beide Anker gesperrt sind, bevor Sie das Implantat vom Handstück entkoppeln.
- Ziehen Sie in Betracht, das Implantat zurückzuführen und zu entfernen, wenn die endgültige Platzierung des Implantats nicht in der vorgesehenen Koronarsinus-Anatomie ist, wenn sich die Ancherpunkte nicht verriegeln, oder wenn die Drahtform des Implantatankers ernsthaft missgestaltet erscheint.
- Benutzen Sie weder den Anwendungskatheter, noch das Griffstück oder das Implantat für einen weiteren Implantationsversuch.

Spezifische Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Pflege post OP

- Stellen Sie sicher, dass die Zugangsstelle post-operativ und nach der Entlassung aus dem Krankenhaus richtig gepflegt wird, um eine Infektion zu vermeiden.

VIII. Implantationsvorgang

WARNUNG:	**Sollte der Patient einen länger andauernden AV-Block dritten Grades oder Asystolen zu irgendeinem Zeitpunkt des Vorgangs erleiden, brechen Sie den Vorgang ab.**

1. Verfahrensvorbereitung:

a. Führen Sie ein Basis-EKG durch.

b. Kanülieren Sie eine periphere Arterie mit einer vaskulären Leitsonde für Kranzarterieninjektionen.

c. Kanülieren Sie die rechte innere Vena jugularis mit einer 10F vaskulären Leitsonde. Benutzen Sie keine andere Vene für den Zugang.

d. Behandeln Sie den Patienten mit Heparin, und behalten Sie eine angemessene Heparinisierung während des gesamten Verfahrensablaufs gemäß des Standardprotokolls für Antikoagulation für diagnostische Katheterisierungsverfahren bei interventioneller Kardiologie bei.

e. Führen Sie linke und rechte koronare Basis-Arteriogramme durch, um:

i. relevante Arterienerkrankungen zu bewerten

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

ii. die Normalwerte der arteriellen Abmessungen und Strömungsmuster zu messen
iii. die Position des CS-Ostiums während der venösen Injektionsphase zu bestimmen

2. Koronarer Venenzugang

a. Befestigen Sie ein drehbares haemostatisches Ventil an einem 6F (2.0 mm) oder 7F (2,3 mm)-Außendurchmesser geformten diagnostischen Katheter (d. h. MPA-1 oder MPA-2) und spülen Sie den Katheter mit heparinisierter Kochsalzlösung.

b. Führen Sie einen 0,89 mm (0,035”) hydrophilen Führungsdraht mit weicher Spitze, oder einen anderen Führungsdraht mit weicher Spitze durch das drehbare haemostatische Ventil in den 7F diagnostischen Katheter ein.

c. Befestigen Sie ein drehbares haemostatisches Ventil an den geraden Anschluss des CMCS(3,2 mm)-Außendurchmesser-Anwendungskatheter, und spülen Sie den Katheter mit heparinisierter Kochsalzlösung.

d. Führen Sie den diagnostische Katheter/Drahtgruppe durch das drehbare haemostatische Ventil am CMCS-Anwendungskatheter ein und schieben Sie sie vor.

e. Führen Sie die gesamte Gruppe in die 10F venöse Einführhülle ein.

f. Kanülieren Sie den Sinus coronarius (CS) mit dem teleskopischen System des CMCS-Anwendungskatheters, dem 6F oder 7F geformten diagnostischen Katheter und dem Führungsdraht mit der weichen Spitze. Benutzen Sie die venöse Phase eines vorherigen Arteriogramms als angiographische Führung für die Kanülierung des CS-Ostiums.

g. Führen Sie den Führungsdraht durch den CS und VCM in die vordere interventrikuläre Vene ein.

h. Führen Sie den 7F-diagnostischen Katheter über den Führungsdraht zur Kreuzung VCM und vordere interventrikuläre Vene.

i. Führen Sie den CMCS-Anwendungskatheter über den diagnostischen Katheter zur Kreuzung VCM und vordere interventrikuläre Vene.

j. Entfernen Sie diagnostischen Katheter und den Führungsdraht aus dem CMCS-Anwendungskatheter.

k. Stellen Sie durch Rückblutung durch den CMCS-Anwendungskatheter die luminale Lage der Katheterspitze sicher. Wenn nötig, ziehen Sie den Katheter so weit zurück, bis eine Rückblutung erfolgt.

l. Eine alternative Methode des Sinuszugangs kann ein 7F (2,3 mm)-Außendurchmesser biegsamer Katheter (mit oder ohne Führungsdrahtlumen) durch das drehbare haemostatische Ventil in den CMCS-Anwendungskatheter eingeführt werden. Kanülieren Sie den CS mit dem biegsamen Katheter (und dem Führungsdraht, wenn vorhanden). Führen Sie den 7F-diagnostischen Katheter (über den Führungsdraht, wenn vorhanden) zur Kreuzung VCM und vordere interventrikuläre Vene. Führen Sie den CMCS-Anwendungskatheter über den 7F diagnostischen Katheter zur Kreuzung VCM und vordere interventrikuläre Vene. Entfernen Sie den 7F diagnostischen Katheter (und den Führungsdraht, wenn vorhanden) aus dem CMCS-Anwendungskatheter. Stellen Sie durch Rückblutung durch den CMCS-Anwendungskatheter die luminale Lage der Katheterspitze sicher. Wenn nötig, ziehen Sie den Katheter so weit zurück, bis eine Rückblutung erfolgt.

3. Bestimmung der Lage des Implantatziels und Implantatauswahl

a. Führen Sie einen gradierten Markierungsdraht oder Meskatheter (d. h., einen 5F-(1,7 mm) Außendurchmesser-Katheter oder ähnliches Gerät) durch das drehbare haemostatische Ventil bis zur Spitze des CMCS-Anwendungskatheters ein, um die Venenlänge und den Durchmesser zu bestimmen.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

b. Führen Sie ein Niedrig-Druck-Kontrastvenogramm durch den CMCS-Anwendungskatheter durch, um zu verifizieren, dass die Katheterspitze nicht in einem Venenseitenarm liegt, oder das Lumen verschließt. Ziehen Sie den CMCS-Anwendungskatheter wenn nötig zurück. Wenn die Katheterposition korrekt ist, führen Sie ein Kontrastvenogramm durch den Anwendungskatheter durch, um die Venenanatomie zu trüben, unter Beachtung der Position der Kreuzung VCM und vordere interventrikuläre Vene und des CS-Ostiums festzulegen und um die kombinierte Länge des CS/VCM zu bestimmen. Venogramme sollten in den Projektionen durchgeführt werden, die ausreichend sind, um die Venengeometrie zu visualisieren. Ziehen Sie LAO/kaudal, RAO/kaudal und AP/kaudal in Betracht. Das letzte Arteriogram und nachfolgende Venogram ist in LAO-/kaudaler (bzw. AP-/kaudaler) Position durchzuführen, so dass auf dem Fluoreszenzschirm Ankerpositionen markiert werden können, ohne den Tisch oder Bildverstärker zu bewegen bis das Carillon Mitral Contour System völlig hüllenlos und eingerastet ist.

   Wenn das CS-Ostium unzureichend zu visualisieren ist, wenn Sie das Venogramm vom VCM aus durchführen, ziehen Sie in Betracht, es mit dem CMCS-Anwendungskatheter im CS durchzuführen.

   Alternativ führen Sie das CS-Venogramm in der kaudalen LAO-Projektion vor der Kanülierung des VCM durch. Nach dem CS-Venogramm fahren Sie mit der VCM-Kanülierung fort, wie in Abschnitt 2 beschrieben.

c. Wenn der CMCS-Anwendungskatheter weiter vorgeschoben werden muss, damit er nahe genug an der Kreuzung VCM und vordere interventrikuläre Vene liegt, ziehen Sie erst den Messkatheter zurück und führen Sie wieder den diagnostischen Katheter mit dem Führungsdraht (oder den ablenkbaren Katheter (mit Führungsdraht, wenn vorhanden)) in den CMCS-Anwendungskatheter ein.

VORSICHT: Schieben Sie den CMCS-Anwendungskatheter stets über einen 6F oder 7F-diagnostischen oder einen ablenkbaren Katheter

d. Führen Sie Arteriogramme nach Bedarf in RAO und LAO kaudaler Ansicht mit dem Messkatheter im CMCS-Anwendungskatheter durch, um die Beziehung der Koronararterien zu CS/VCM zu bestimmen. Entfernen Sie den Messkatheter.

e. Die Implantatzielzonen sind durch die Berücksichtigung der Venenlänge, der Venengeometrie, den Abgängen von Venenseitenästen, Venenklappen, Venenwindungen, dynamischen Venenkompressionen, der Lage von Koronararterien und koronarer Stents zu bestimmen.

f. Nutzen Sie die Fluoroskopie-Projektion und Venogramme, die die größten Venendurchmesser ergeben, um die Venendurchmesser in der Implantatzielzone zu messen. Errechnen Sie den Durchschnitt von drei Durchmesser-Messungen, in gleichem Abstand vorgenommen, um den durchschnittlichen VCM Durchmesser in der 1,5 cm - 2 cm distal gelegenen Verankerungszone zu bestimmen. Wenn die Venogramme von zusätzlichen Projektionen eine ovalisierte Vene vermuten lassen, ziehen Sie in Betracht, einen Durchschnitt der Venenmessungen dieser zusätzlichen Messungen zu nehmen, um Rücksicht auf die asymmetrische Venenanatomie zu nehmen. Bestimmen Sie den CS-Durchmesser an drei Stellen über eine ungefähr 2 cm große Ankerzielzone. Ziehen Markieren Sie den Monitor (Abbildung 3.2), um die distalen Anker- und proximalen Ankerziele zu markieren.

   HINWEIS: Sobald der Bildschirm markiert worden ist, den Tisch bzw. Bildverstärker nicht bewegen oder sicherstellen, dass der Tisch und Bildverstärker an genau dieselbe Stelle zurückgestellt werden kann, wie zum Zeitpunkt der Markierung des Bildschirms. Ziehen Sie anatomische Besonderheiten zu nutzen, um den Tisch und Bildverstärker, wenn erforderlich, an die Originalstelle zurückzubringen.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

i. Platzieren Sie den distalen Anker nicht in einem Venensegment mit einem durchschnittlichen Durchmesser von weniger als 3,5 mm.

ii. Platzieren Sie die proximale Ankerspitze nicht in einem Venensegment mit einem durchschnittlichen Durchmesser von mehr als 13,5 mm.

iii. Das distale Ende des distalen Ankers muss mindestens 9 cm vom CS-Ostium entfernt platziert werden.

VORSICHT: Wenn der Anwendungskatheter eine örtliche Venenerweiterung verursacht, messen Sie den Venendurchmesser nicht an der erweiterten Stelle.

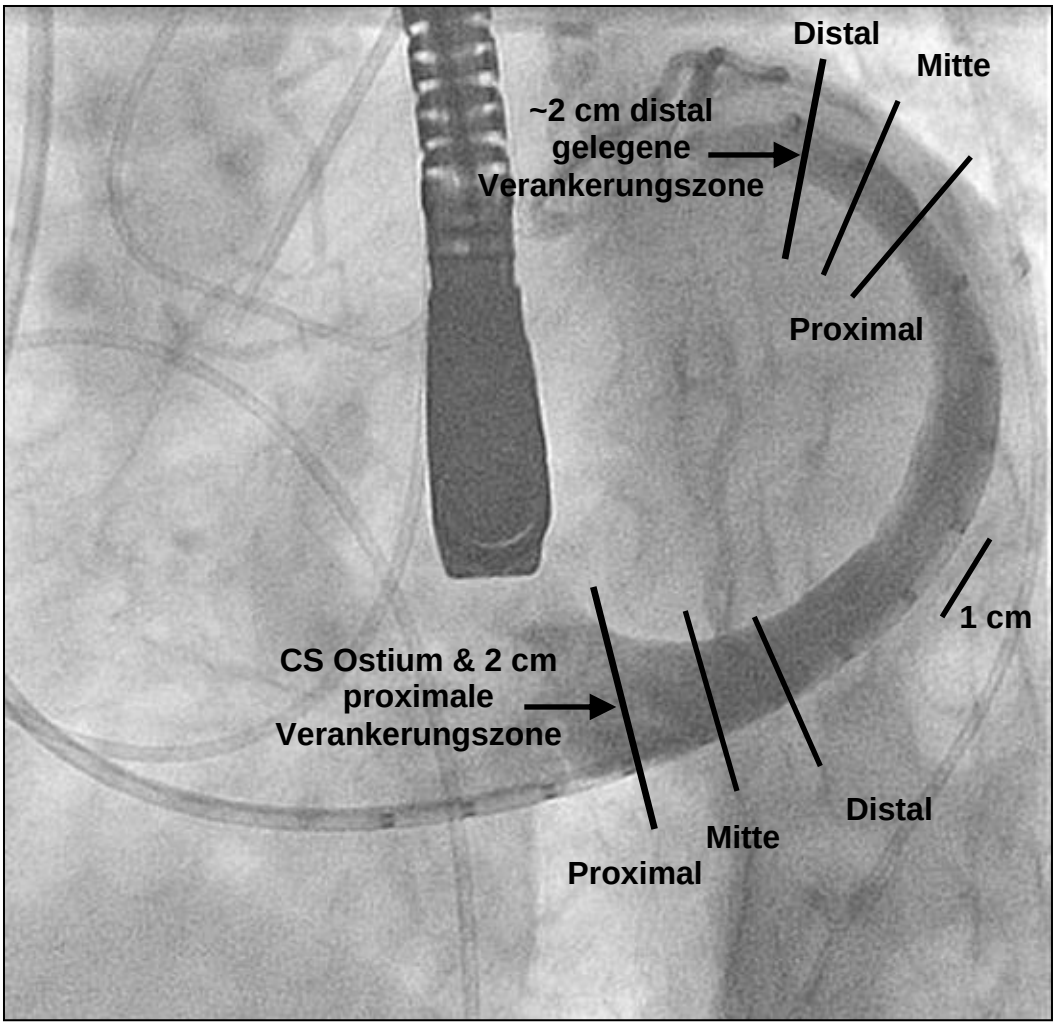

Abbildung 3.1: VCM/CS-Venogramm – Venengrößenbestimmung

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

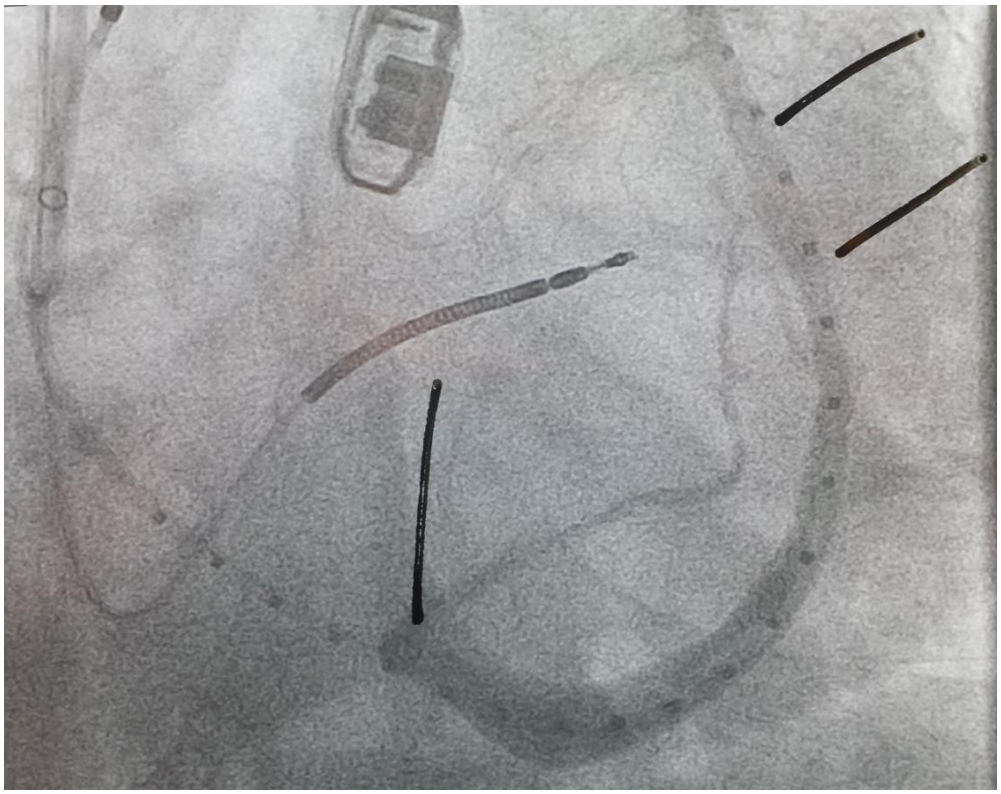

Abbildung 3.2: Beispiel eines markierten Bildschirms für Ankerplatzierung

g. Wählen Sie ein geeignetes Implantat basierend auf dem Venendurchmesser und der verfügbaren Venenlänge. Die verfügbare Venenlänge bestimmt sich aus der gesamten Venenlänge (CS-Ostium bis VCM/vordere interventrikuläre Vene), Venendurchmesser, Venengeometrie, und der relevanten arteriellen Anatomie. Die verfügbare Venenlänge ist ggf. kürzer als die gesamte Venenlänge.

   i. Tabelle 3.1 enthält die Empfehlungen zur Ankerdimensionierung. Die Empfehlungen für die Wahl der Implantatlänge sind wie folgt:

      - Wenn die verfügbare Venenlänge ≤ 12 cm beträgt, benutzen Sie ein 60 oder 70 mm langes Implantat für Ihren ersten Versuch
      - Wenn die verfügbare Venenlänge ≥ 13 cm beträgt, benutzen Sie ein 80 mm langes Implantat für Ihren ersten Versuch, es sei denn, die Platzierung des distalen Ankers liegt weiger als 12 cm vom CS-Ostium (z.B. um eine Koronararterie zu vermeiden)
      - Wenn weitere Versuche unternommen werden, kann jede der entsprechenden Längen gewählt werden
      - Bedenken Sie, dass Implantate mit 13 oder 14 mm distalen Ankern nur in einer Länge von 70 oder 80 mm verfügbar sind

Tabelle 3.1: Empfehlungen zur Dimensionierung der CARILLON XE2-Anker

Durchschnittlicher VCM-Durchmesser in der distalen Ankerzielzone	Distale Ankerhöhe (VCM) (mm)	Durchschnittlicher CS-Durchmesser in der proximalen Ankerzielzone (mm)	Proximaler Anker (CS) Höhe (mm)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

(mm)			
3,5 – 3,9	7	6,0 – 6,9	12
4,0 – 4,4	8	7,0 – 7,9	14
4,5 – 4,9	9	8,0 – 8,9	16
5,0 – 5,6	10	9,0 – 10,9	18
5,7 – 6,3	11	11,0 – 13,5	20
6,4 – 7,2	12		
7,3 – 7,8	13		
7,9 – 8,4	14		

4. Geräteimplantation

a. Das Handstück und die Patrone vorsichtig vom Verpackungstray entnehmen und nicht erlauben, dass die Patrone relativ zum Handstück bewegt wird. Sicherstellen, dass das Implantat in der Patrone in der Hülle verbleibt und nicht frühzeitig aus der Patrone vorgeschoben wird. Sollte das Implantat während der Handhabung unbeabsichtigt teilweise die Hülle verlieren, ist das Gerät mit einem neuen zu ersetzen.

b. Nachdem das Handstück und die Patrone vom Verpackungstray entfernt worden sind, drehen Sie den Schließknopf der Hülle im Uhrzeigersinn, entgegengesetzt dem Schließpfeil (Abbildung 4.1) und stellen Sie sicher, dass die proximale Schließhülle völlig zurückgezogen ist.

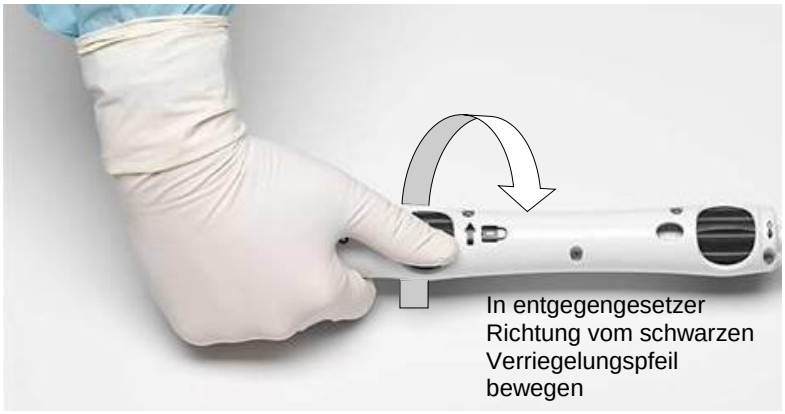

Abbildung 4.1: Bewegen des Schließknopfs in entgegengesetzter Richtung

c. Entfernen Sie das drehbare haemostatische Ventil vom geraden Anschluss des CMCS-Anwendungskatheter und schließen Sie das Luer-Außengewinde am distalen Ende der Patrone an den Anwendungskatheter an (Abb. 4.2).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Abbildung 4.2: Anschluss der Patrone an den geraden Anschluss des Anwendungskatheters

d. Führen Sie das Implantat manuell aus der Patrone und in den Anwendungskatheter, indem Sie manuell die Hülle/Schiebereinheit am proximalen Ende der Patrone vorschieben. Drücken Sie in kleinen Schritten (1 cm - 2 cm), damit Sie die Hülle/Schiebereinheit nicht knicken (Abb. 4.3). Fahren Sie fort, die Hülle/Schiebereinheit vorzuschieben, bis das Handstück und die Patrone zusammenkommen.

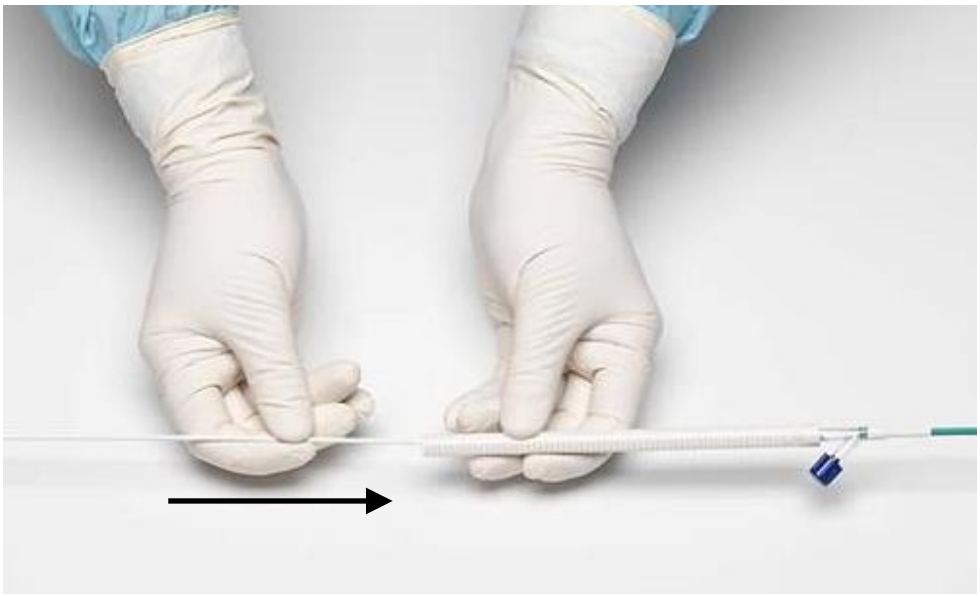

Abbildung 4.3: Vorschieben des Implantats in den Anwendungskatheter

e. Führen Sie das proximale Ende der Patrone in den distalen Stecker des Handstücks ein und rotieren Sie den Kontrollknopf in der Richtung, die durch den schwarzen Pfeil angezeigt wird, um die Patrone zu verbinden. Stellen Sie sicher, dass der Anwendungskatheter in einer fixierten Position bei der Einführhülle bleibt, während Sie den Kontrollknopf drehen und die Patrone aktivieren. Beenden Sie das Drehen des Kontrollknopfes, sobald das proximale Ende der Patrone im Patronenfenster sichtbar ist (Abb. 4.3).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

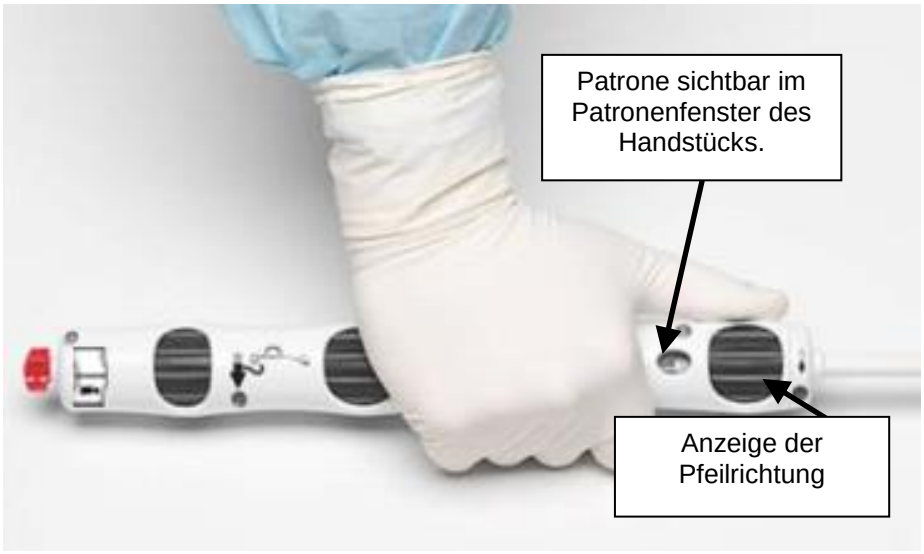

Abbildung 4.4: Patrone ist sichtbar im Patronenfenster des Handstücks

ACHTUNG: Die verbleibenden Schritte (f-p) für die Implantation des Geräts müssen mit fluoroskopischer Überwachung vorgenommen werden.

f. Bringen Sie den Anker im distalen Ziel im VCM an, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung drehen, die durch den schwarzen Pfeil angezeigt ist, bis der distale Anker frei liegt. Üblich ist es notwendig, sanft das Handstück und den Anwendungskatheter beim Drehen des Kontrollknopfs zurück zu ziehen, um den distalen Anker korrekt am Zielort auszubringen. Setzen Sie die Drehung des Kontrollknopfes in die gleiche Richtung solange fort, bis das distale Ankerauge komplett aus dem Anwendungskatheter verschwunden ist (Abb. 4.5).

Abbildung 4.5: Drehen des Kontrollknopfes, um den distalen Anker einzusetzen

g. Verriegeln Sie den distalen Anker am Zielort, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung drehen, die durch den weißen Pfeil angezeigt wird, bis der Anwendungskatheter das Auge flach gegen das distale Klemmrohr drückt. Verriegeln Sie den distalen Anker am Zielort, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung drehen, die durch den weißen Pfeil angezeigt wird, bis der Anwendungskatheter das Auge flach gegen das distale

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Klemmrohr drückt. Wenn nötig, drehen Sie den Kontrollknopf in Richtung des weißen Pfeils, um den Anwendungskatheter für einen weiteren Verschlussversuch noch etwas vorzuschieben.

VORSICHT:	**Sobald der distale Anker verschlossen ist, führt eine weitere Drehung des Kontrollknopfes in der Richtung des weißen Pfeils dazu, dass der Anwendungskatheter damit beginnt, den Anker einzuholen.**

WARNUNG:	**Falls die distalen Ankerverstrebungen versehentlich durch zu weite Einführung des Anwendungskatheters in die DA zusammengeklappt sind, drehen Sie das Implantat, führen Sie es zurück und entfernen Sie es. Siehe Schritt 5 - Implantat-Rückholung.**

h. Führen Sie Arteriogramme wie benötigt durch, um zu beurteilen, wie die arteriellen Dimensionen und Flüsse in der Umgebung des Implantats sind. Wenn ein signifikanter Einfluss auf die arterielle Größe oder den Fluss vorliegt, der nicht durch Zug am System beseitigt werden kann, führen Sie das Implantat zurück und entfernen Sie es (siehe Schritt 5 - Implantat-Rückholung).

HINWEIS: Ziehen Sie die intrakoronare Gabe von Nitroglycerin in Betracht, um einen Gefäßkrampf auszuschließen, wenn koronare Beeinträchtigungen durch das Implantat vermutet werden.

i. Ziehen Sie den Anwendungskatheter zum distalen Ende das Klemmrohr des proximalen Ankers am Zielort zurück, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung drehen, die durch den schwarzen Pfeil angezeigt wird. Um sicherzustellen, dass der proximale Anker im Anwendungskatheter umhüllt bleibt, drehen Sie den Kontrollknopf nur bis ~2 cm der enthüllten Gewindelänge in der Patrone sichtbar wird.

j. Üben Sie schrittweise Spannung (Zug) auf das Implantat aus, indem Sie sanft am Handstück und/oder dem CMCS-Anwendungskatheter ziehen, während Sie die venöse Einführhülle stabilisieren. Fahren Sie mit der Spannung fort bis sich das Klemmrohr des proximalen Ankers am proximalen Ankerzielort im CS (unter Maßgabe der Fluoroskopie) befindet.

k. Ziehen Sie das Klemmrohr des proximalen Ankers nicht in den rechten Vorhof. Nutzen Sie die venöse Phase des Arteriogramms, um sicherzustellen, dass der proximale Anker im koronaren Sinus verbleibt. Es kann alternativ Kontrastmittel durch den Seitenausgang des Anwendungskatheters injiziert werden, um die Position des Klemmrohrs des proximalen Ankers unter Berücksichtigung der CS-Anatomie zu beurteilen. Beachten Sie, dass während diesen Manöveur die Systemspannung nicht geändert wird.

HINWEIS: Vor der Enthüllung und dem Einsatz des proximalen Ankers führen Sie Arteriogramme wie benötigt durch, um die arteriellen Dimensionen und den arteriellen Fluss zu beurteilen. Wenn ein signifikanter Einfluss auf die arterielle Größe oder den Fluss vorliegt, der nicht durch Zug am System beseitigt werden kann, lösen Sie den Zug auf das Implantat, um die arteriellen Dimensionen wiederherzustellen. Führen Sie das Implantat zurück und entfernen Sie es. Wenn die Koronargefäße durch einen Teil des CARILLON Geräts vernebelt sind, ziehen Sie Arteriogramme in einer alternativen Projektion, sowie RAO kaudal, in Erwägung, um adequat die Koronargefäße und den Fluss zu visualisieren. Dieses Manöver erfordert bedachte Planung, um sicherzustellen, dass der Tisch- und Bildverstärker aus der RAO kaudalen bzw. LAO kaudalen Position zu derselben Position zurückkehren, um zu ermöglichen, dass der proximale Anker an der beabsichtigten Position platziert wird.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

HINWEIS: Wenn der distale Anker während des Spannens verrutscht, dann führen Sie das Implantat zurück und entfernen Sie es (siehe Schritt 5 – Implantat-Rückholung).

l. Während Sie die Spannung auf dem Handstück und/oder dem CMCS-Anwendungskatheter beibehalten, setzen Sie den proximalen Anker am Zielort im CS, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung drehen, die durch den schwarzen Pfeil angezeigt wird. Justieren Sie die Spannung wie benötigt, um den proximalen Anker in der Zielposition zu halten. Setzen Sie die Drehung des Kontrollknopfes in die gleiche Richtung solange fort, bis das Auge komplett aus dem Anwendungskatheter verschwunden ist, oder nicht weiter gedreht werden kann. (Abbildung 4.6)

Abbildung 4.6: Drehen des Kontrollknopfes, um den proximalen Anker einzusetzen

m. Verriegeln Sie den proximalen Anker am Zielort, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung drehen, die durch den Schließpfeil angezeigt wird, bis die Hülle das proximale Auge flach gegen das proximale Klemmrohr drückt. Ziehen Sie die Hülle zurück, indem Sie den Knopf für die Hülle rückwärts drehen, entgegengesetzt dem Schließpfeil. Stellen Sie sicher, dass das proximale Ankerauge in verschlossener Stellung gegen das proximale Klemmrohr verbleibt. Zur besseren Visualisierung und Bestätigung der Verriegelung des proximalen Ankers, sehen Sie sich den proximalen Anker in LAO kranialer Projektion an. Wenn nötig, drehen Sie den Knopf für die Hülle in Richtung des Schließpfeils, um die Hülle für einen weiteren Verschlussversuch noch etwas vorzuschieben (Abb. 47).

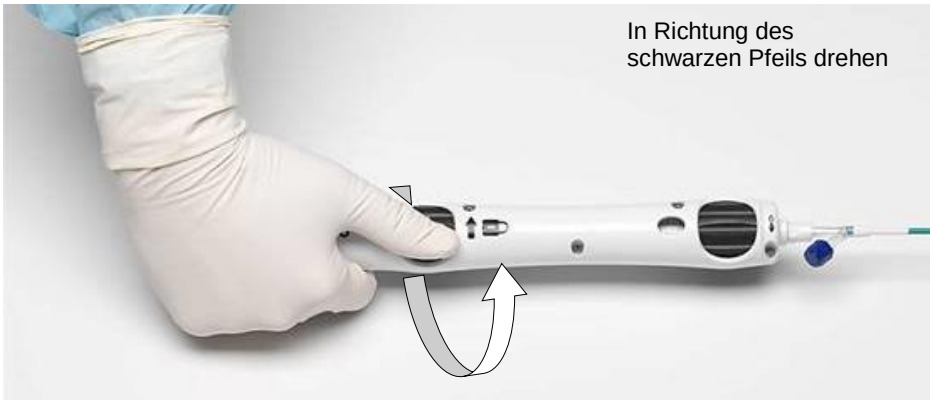

Abbildung 4.7: Drehen des Knopfes der Hülle, um den proximalen Anker zu verschließen

n. Lösen Sie jene externe Spannung auf das System, indem Sie sanft den Anwendungskatheter an der Einführhülle vorschieben. Bestätigen Sie, dass das

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Implantat, nachdem überschüßige externe Außenspannung des Systems gelöst worden ist, nicht migriert oder die Position im Koronarsinus/der Vena Crodis Magna ändert.

o. Bevor Sie das Implantat vom Handstück entkoppeln, führen Sie alle folgenden Schritte durch:

   i. Beurteilen Sie die Hämodynamik und die Stabilität des Patienten.

   ii. Führen Sie Arteriogramme durch, um zu bestätigen, dass kein signifikanter Einfluss auf die linken und rechten Koronararterien ausgeübt wird.

WARNUNG: **Falls die Platzierung des Implantats eine signifikante Veränderung des Elektrokardiogramms (EKG) verursacht, führen Sie das Implantat zurück und entfernen Sie es.**

WARNUNG: **Falls die Platzierung des Implantats eine signifikante Veränderung der Abmessungen einer klinisch signifikanten Arterie verursacht, führen Sie das Implantat zurück und entfernen Sie es. Bestätigen Sie die Rückkehr zu normaler arterieller Größenordnung.**

   iii. Stellen Sie sicher, dass beide Anker verschlossen sind, indem Sie verschiedene fluoroskopische Ansichten durchführen.

   Beispiele von verschlossenen und unverschlossenen Ankern werden in Abbildungen 4.8 bis 4.11. gezeigt

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

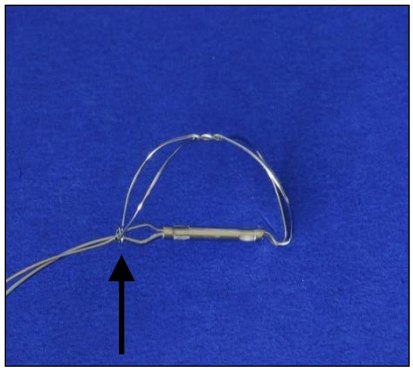

Abbildung 4.8: Unverschlossener distaler Anker

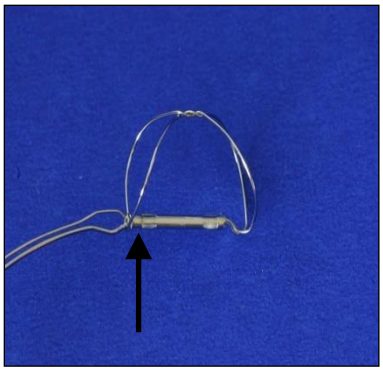

Abbildung 4.9: Verschlossener distaler Anker

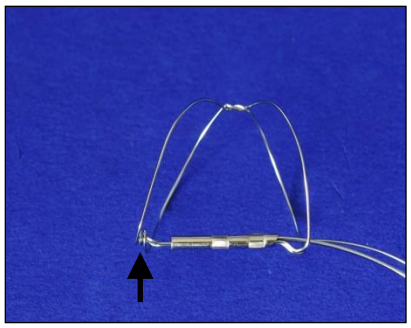

Abbildung 4.10: Unverschlossener proximaler Anker

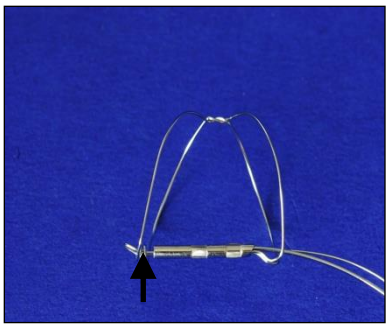

Abbildung 4.11: Verschlossener proximaler Anker

iv. Nutzen Sie ein EKG, um die Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz (MR)- zu messen.

WARNUNG:	**Das Implantat kann nicht mit dem Handstück zurückgeführt werden, sobald es einmal entkoppelt wurde.**

Ziehen Sie in Betracht, das Implantat zurückzuführen und zu entfernen, die endgültige Platzierung des Implantats nicht in der vorgesehenen Koronarsinus-Anatomie ist oder wenn die Drahtform des Implantatankers ernsthaft missgestaltet erscheint (siehe Schritt 5 – Implantat-Rückholung) .

p. Um das Implantat vom Anwendungssystem zu entkoppeln, drehen Sie den roten Sicherheitsauslöser in Pfeilrichtung und entfernen Sie die Sicherung aus dem Handstück (Abb. 4.12). Dann drehen Sie den Auslöser in die Richtung, die durch den Entkopplungspfeil angegeben wird, bis das Implantat komplett vom Handstück getrennt ist (Abb. 4.13).

Abbildung 4.12: Drehen und Entfernen des Sicherheitsauslösers

Abbildung 4.13: Drehen des Auslösers zur Entkopplung des Implantats vom Handstück

q. Ziehen Sie das Handstück und den daran befestigten CMCS-Anwendungskatheter aus der venösen Einführungshülle. Schieben Sie das System nicht vor, sobald das Implantat entkoppelt ist.

r. Entfernen Sie das Anwendungssystem.

5. Implantatrückführung

Falls es klinische Umstände rechtfertigen, kann das Implantat zurückgeführt und aus der koronaren Vene **vor** der Entkopplung vom Handstück wieder entfernt werden. Führen Sie das Implantat zurück und entfernen Sie es, wenn die Leistung, das Erscheinungsbild oder die endgültige Platzierung nicht zufriedenstellend sind.

a. Wenn der proximale Anker gesetzt wurde, drehen Sie den Knopf der Hülle in die Richtung, die durch den Verschlusspfeil angegeben wird, bis die Hülle fest an dem proximalen Anker-Klemmrohr anliegt. Nicht überdrehen. Setzen Sie dann mit (b) fort. Wenn der proximale Anker nicht gesetzt wurde, beginnen Sie direkt bei (d).

b. Drehen Sie den Kontrollknopf in Richtung des weißen Pfeils, um den CMCS-Anwendungskatheter über den proximalen Ankerdraht vorzuschieben (Abb. 5.1).

c. Ziehen Sie als nächstes den Katheter ungefähr 1 cm zurück, indem Sie den Kontrollknopf in der Richtung des schwarzen Pfeils drehen, wodurch die Spitze des proximalen Ankerdrahts über die Spitze des Anwendungskatheters herausragt. Das wird

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

gemacht,um eine Umkehrung der Spitze des Anwendungskatheters vor der Erfassung des distalen Ankers zu entfernen

d. Um den distalen Anker zurückzuholen, drehen Sie den Kontrollknopf in Richtung des weißen Pfeils, um den 9F Anwendungskatheter über den Rest des Implantats vorzuschieben. Lösen Sie die externe Spannung auf das System, indem Sie sanft den Anwendungskatheter an der Einführhülle vorschieben, während Sie den Kontrollknopf drehen. Die Spannung des Systems kann überwacht werden, indem die Position des Klemmrohrs des proximalen Ankers in Bezug auf die Herzanatomie betrachtet wird.

Abbildung 5.1: Drehen des Kontrollknopfes, um das Implantat zurückzuholen

HINWEIS: Falls signifikanter Widerstand bei der Rückführung eines Ankers gespürt wird, ziehen Sie den Katheter etwa 2 cm vom Anker zurück, indem Sie den Kontrollknopf in die Richtung des schwarzen Pfeils drehen. Üben Sie Spannung auf das Handstück oder den CMCS-Anwendungskatheter aus, um den Winkel zwischen Anwendungskatheter und Anker zu strecken. Drehen Sie dann den Kontrollknopf in Richtung des weißen Pfeils, um den Anwendungskatheter vorzuschieben, um das Einholen des Ankers einzuleiten. Sobald der Anker beginnt zusammenzuklappen, lösen Sie die extra Spannung auf das System, indem Sie manuell den Anwendungskatheter an der Einführhülle vorschieben. Drehen Sie dann den Kontrollknopf, um das Implantat vollständig zurückzuholen.

e. Sobald sich das gesamte Implantat innerhalb des CMCS-Anwendungskatheters befindet, entfernen Sie die Patrone vom Anwendungskatheter und stabilisieren Sie den Anwendungskatheter. Ziehen Sie am Handstück, um das Implantat komplett aus dem Anwendungskatheter herauszuziehen und damit den gebrauchten Anwendungskatheter in der Koronarvene zurückzulassen und den Zugang zur Koronarvene zu erhalten. Ein Venogramm kann angefertigt werden, um eine Einschätzung für einer Venendissektion zu erhalten. Alternativ können Sie, sobald das Implantat im Anwendungskatheter ist, das Handstück und den Anwendungskatheter aus der venösen Einführungshülle herausziehen.

WARNUNG:	**Wenn ein Venogramm im Anschluss an die Rückholung Zeichen einer klinisch relevanten Venendissektion oder Perforation aufweist, versuchen Sie nicht, ein weiteres Implantat zu platzieren.**
WARNUNG:	**Falls klinisch signifikantes abgeschältes venöses Gewebe an einer Komponente des CARILLON Mitral Contour System bei einer Rückführung festgestellt wird, versuchen Sie nicht, ein weiteres Implantat zu platzieren. Überwachen Sie den Patienten bezüglich möglichen Perikardergusses.**

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

f. Falls ein weiterer Implantationsvorgang geplant ist, wiederholen Sie den Implantationsvorgang mit einem neuen Anwendungskatheter, Handstück und Implantat. Die Komponenten des CARILLON Mitral Contour System sind nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen. Falls der Anwendungskatheter in der koronaren Vene nach der Rückholung verblieben ist, benutzen Sie einen Führungsdraht mit der entsprechenden Länge (d. h. einen 0,89 mm (0,035") Führungsdraht mit weicher Spitze), um den benutzten Katheter zu entfernen, und bringen Sie einen neuen CMCS-Anwendungskatheter über einen diagnostischen Katheter für den nächsten Versuchsvorgang ein. Wiederholen Sie den Implantationsvorgang, beginnend mit Schritt VIII, 3.

IX. Folgemaßnahmen

Es werden die folgenden Patientenbewertungen nach der Implantation empfohlen:

- Thorax-Röntgen oder Kinefluoroskopie zur Bewertung der richtigen Position und Unversehrtheit des Implantats.
- Echokardiogramm zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und der Mitralklappeninsuffizienz .
- Elektrokardiogramm (EKG) zur Beurteilung potentieller Myokardinfarkte
- Patientengeschichte zur Beurteilung von Ischämie-Symptomen

X. Magnetresonanztomographie (MRT)-Kompatibilität: Bedingt MR-sicher

In nicht-klinischen Tests wurde festgestellt, dass das CARILLON XE2 Implantat MR Conditional gemäß der Terminologie ist, die in ASTM International Standard F2503 spezifiziert ist. Es kann unter den folgenden Umständen sicher gescannt werden:

- Statisches Magnetfeld von 3,0 Tesla
- Raum-Gradientenfeld von 720 Gauß/cm
- Maximale durchschnittliche spezifische Ganzkörper-Absorptionsrate (SAR) von 2,9 W/kg für 15 Minuten-Scan

In nicht-klinischen Tests produzierte das CARILLON XE2 Implantat einen Temperaturanstieg von weniger oder gleich 2,3 °C bei einer maximalen Ganzkörper-Absorptionsrate (SAR) von 2,9 W/kg, wie er durch Kalorimetrie bei 15 Minuten-MR Scan in einem 3,0-Tesla MR-System (3,0 Tesla/128 MHz, Excite, HDX, Software 14x.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) festgestellt wurde.

Die Qualität der MR-Bildgebung kann beeinträchtigt sein, wenn der in Frage stehende Bereich im gleichen Bereich oder relativ nahe an der Position des CARILLON XE2 Implantats ist. Daher kann eine Optimierung der Bildparameter notwendig werden, um die Beeinträchtigung aufgrund der Präsenz des implantierten Geräts auszugleichen. Artefakte in Form von Leersignalen sind wie folgt:

Pulssequenz	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Leersignal-Größe	1,951 mm^2	384 mm^2	2,279 mm^2	644 mm^2
Ebene der Orientierung	Parallel	Perpendikulär	Parallel	Perpendikulär

X. Sterilisation

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Das Implantat, Handstück und der Anwendungskatheter werden steril und pyrogenfrei geliefert. Das Implantat befindet sich in der Patrone und ist mit dem Handstück verbunden. Der Anwendungskatheter ist separat verpackt. Alle Systemkomponenten sind mit Ethylenoxyd sterilisiert und sind NUR FÜR EINMALIGE VERWENDUNG VORGESEHEN - NICHT RESTERILISIEREN. Sie sind nicht zu benutzen, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.

XI. Lagerbedingungen

Lagern Sie alle Komponenten des CARILLON Mitral Contour System kühl und trocken in ihren Lagerboxen.

Nicht nach dem Verfalldatum benutzen.

XII. Informationen über klinische Studien

6. Überblick über klinische Studien

Diese klinische Bewertung enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse prospektiver klinischer Studien des CARILLON Mitral Contour System.

Ergebnisse der AMADEUS-Studie, in der eine frühere Version des CARILLON Mitral Contour System verwendet wurde, wurden in Circulation veröffentlicht. [1]

Klinische Daten in diesem Abschnitt enthalten Informationen aus den klinischen TITAN und TITAN II Machbarkeitsstudien.

Tabelle 6.1: Zusammenfassung der klinischen TITAN und TITAN II Studien

Studienname und Aufnahmedatum	Studienart	Gerätename	Hauptkriterien für den Einschluss und Ausschluss	Endpunkte	Anzahl der Prüfzentren und Patienten
TITAN 2008 - 2009	Machbarkeit. Prospektiv, nicht randomisiert, zweiarmig Nachunter-suchung: Ausgangswert, 1, 6, 12 Monate und jährlich 5 Jahre	CARILLON XE2	**Einschluss:** • überdehnte ischämische/nicht ischämische Kardiomyopathie • mäßige bis schwere Mitralklappeninsuffizienz (2+ - 4+) • Linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF) < 40% • NYHA-Klasse II - IV • Alter: 18 - 80 • Medikament für Herzinsuffizienz **Ausschluss:** • Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate aufgrund: ○ Myokardinfarkt,	**Primär:** Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MAE) über 30 Tage MAE definiert als: • Tod • Myokardinfarkt • Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert • Embolisation des Geräts • Mit dem Gerät verbundenes Auftreten einer Operation oder	7 Prüfzentren 53 Intent-to-Treat-Patienten (mit Absicht zu behandeln) 36 implantierte Patienten (Nach-beobachtung 5 Jahre) 17 nicht implantierte Patienten (Nach-beobachtung

[1] Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device European Union study. Circulation. 2009;120:326-333.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Studienname und Aufnahmedatum	Studienart	Gerätename	Hauptkriterien für den Einschluss und Ausschluss	Endpunkte	Anzahl der Prüfzentren und Patienten
			Koronararterien-Bypassoperation, nicht stabile Angina • Hospitalisierung innerhalb der letzten 30 Tage wegen koronarer Angioplastie • Patienten, bei denen es erwartet wird, dass sie innerhalb eines Jahres eine Herzoperation benötigen.	perkutane Koronar-intervention **Wichtige Sekundäre:** • Sterblichkeit über 5 Jahre • Quantitative MR • Messung der linksventrikulären Funktion • NYHA-Funktionsklasse • 6-Minuten-Gehstrecke • Lebensqualität (KCCQ)	nur 1 Jahr)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Studienname und Aufnahmedatum	Studienart	Gerätename	Hauptkriterien für den Einschluss und Ausschluss	Endpunkte	Anzahl der Prüfzentren und Patienten
TITAN II 2011 - 2013	Durchführ-barkeit. Prospektiv, einarmig bestätigend Nach-untersuchung: Ausgangswert, 1, 6 und 12 Monate	CARILLON mXE2	Dieselben wie bei TITAN	**Primä**r: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MAE) über 30 Tage MAE definiert als: • Tod • Myokardinfarkt • Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert • Embolisation des Geräts • Mit dem Gerät verbundenes Auftreten einer Operation oder perkutane Koronar-intervention Wichtige Sekundäre: • Sterblichkeit über 5 Jahre • Quantitative MR • Messung der linksventrikulären Funktion • NYHA-Funktionsklasse • 6-Minuten-Gehstrecke	5 Prüfzentren 36 Intent-to-Treat-Patienten, implantierte Patienten 30 implantierte Patienten (Nach-beobachtung nur 1 Jahr) 6 nicht implantierte Patienten (Nach-beobachtung nur 30 Tage)

7. Klinische TITAN Studie

Ergebnisse der TITAN Studie wurden in der Publikation **European Journal of Heart Failure** veröffentlicht.[2]

Klinische TITAN Studienentwicklung

Das Hauptziel der TITAN Studie war die Bewertung der Sicherheit der Anwendung und Implantierung des CARILLON Mitral Contour System bei Patienten mit funktionaler Mitralklappeninsuffizienz. Zum sekundären Ziel gehören die Bewertung von langfristiger Sicherheit sowie eine Beurteilung von hämodynamischen und klinischen Veränderungen.

[2] Siminiak, T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. Eur J Heart Fail. 2012 Aug; 14(8): 931-8.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Hämodynamische Veränderungen waren durch Echokardiographie gekennzeichnet. Die klinische Wirksamkeit wurde aufgrund Veränderungen in der NYHA-Klassifizierung, Belastungstoleranz und Lebensqualität beurteilt.

Unabhängige Aufsicht

Das Protokoll, die Einwilligungserklärung und andere Studiendokumente wurden von der zuständigen Behörde des europäischen Mitgliedstaats und der jeweiligen Ethik-Kommission genehmigt. Bei dieser Studie war auch ein unabhängiger Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung (DSMB) anwesend. Das DSMB überprüfte die Sicherheitsdaten gegen etablierte Kriterien und im Rahmen anderer Sicherheitsdaten, die bislang angesammelt wurden, sowie die fortgesetzte Gültigkeit der Studie. Der DSMB überprüfte auch die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und bewertet den Studienfortschritt, wenn unerwartete unerwünschte Ereignisse auftreten. Wenn die Sicherheitsdaten darauf hinwiesen, dass Schaden entsteht, hatte der DSMB das Recht und die Verantwortung, die Studie zu beenden.

Statistische Analyse

Die in dieser Studie angesammelten Daten wurden mittels zusammenfassenden Tabellen und Datenblättern von Patienten dokumentiert. Gegebenenfalls wurde über statistische Signifikanzprüfung berichtet, was einen Vergleich zwischen implantierten und nicht implantierten Gruppen bereitstellt. Berechnungen wurden unter Verwendung von SAS, Version 9.1 durchgeführt.

Spezifische statistische Prüfverfahren, die verwendet wurden, sind ausführlich in Fußnoten der entsprechenden Tabellen und Diagrammen beschrieben. Alle statistischen Prüfverfahren beruhen auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau mit einem Alpha-Wert von 0,05. Es gab keine Zuschreibung für fehlende Daten.

Ergebnisse der klinischen TITAN Studie

Patientenveranlagung

Das Flussdiagramm hinsichtlich der Patientenveranlagung aller Patienten, die den Teilnahmekriterien entsprechen, ist unten angezeigt.

Begriffsbestimmungen:

Intent to Treat Population (ITT, Absicht zu behandeln): Vollständig qualifizierte Personen, bei denen eine CARILLON Implantierung versucht wurde.

Personen mit erfolgreicher Implantation: Permanent implantierte Personen, fünf-jährige Nachbeobachtung.

Nicht implantierte Personen: Personen, die in die Studie aufgenommen waren, und bei denen eine CARILLON Implantierung versucht worden ist, die aber kein permanentes Implantat erhalten haben.

LTFU: Lost to Follow Up (LTFU, Nachuntersuchungen eingestellt)

Insgesamt 53 Patienten waren völlig qualifiziert, um sich einem CARILLON Implantationsverfahren zu unterziehen und die ITT-Population zu kompromittieren.

Bei sechsunddreißig (36) Patienten wurde das CARILLON Mitral Contour System („implantierte Patienten“) erfolgreich implantiert, für eine Erfolgsquote von 68%.

Von den 36 implantierten Patienten:

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

- Bei sechsundzwanzig (26) Patienten war nur ein Versuch mit dem Gerät erforderlich, um einen ausreichenden MR-Rückgang zu erreichen, ohne kompromittierter Herzarterie, so dass eine permanente Platzierung des CARILLON Geräts erreicht wurde.
- Bei zehn (10) Patienten war mehr als ein Versuch erforderlich, um die Anforderungen für eine permanente Platzierung zu erreichen.

Siebzehn (17) Patienten erfüllten die Kriterien für eine erfolgreiche Implantation nicht (kein MR-Rückgang und/oder kompromittierte Koronararterie) und erhielten kein permanentes Implantat („nicht implantierte Patienten“).

Von den 17 nicht implantierten Patienten:

- Neun (9) Patienten erhielten kein permanentes Implantat aus einem im Protokoll spezifizierten Grund - unzureichender peri-operativer MR-Rückgang - definiert als ein Rückgang eines oder mehrerer MR-Niveaus in mindestens einem aus dem Echo abgeleiteten MR-Parameter (Vena Contracta, Klappenvolumen, wirksamer Klappenöffnungsbereich oder MR-Strahlbereich/linker Vorhofbereich) zur Zeit des Verfahrens.
- Sieben (7) Patienten erhielten kein Gerät aufgrund der kompromittierten Koronararterie.
- Ein (1) Patient hatte weder einen MR-Rückgang noch eine kompromittierte Koronararterie, wodurch eine permanente Implantatplatzierung ausgeschlossen wurde.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

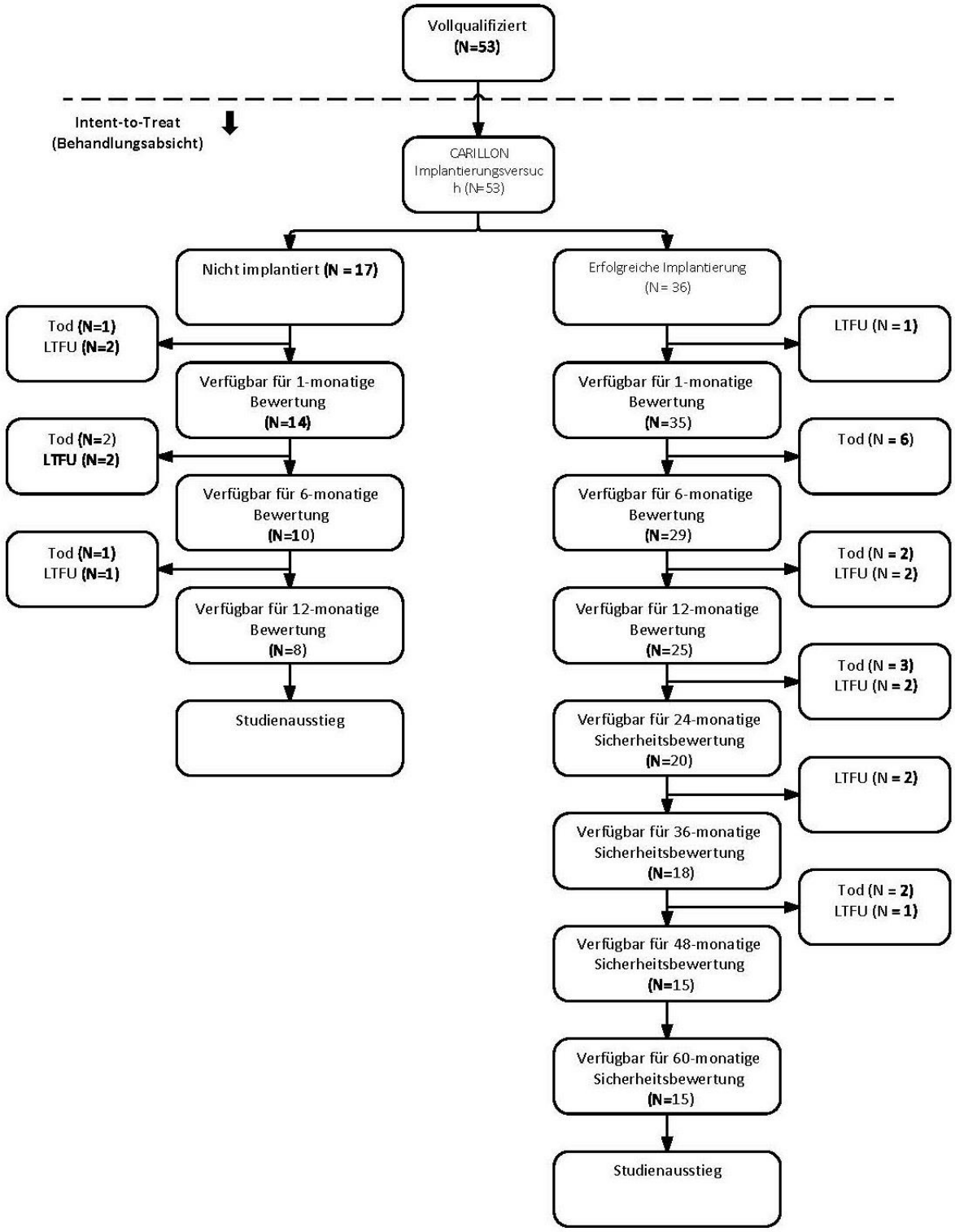

Abbildung 7.1: Patientenveranlagung in TITAN Studie

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Demographische Patientendaten

Die wichtigsten demographischen Patientendaten für sowohl implantierte als auch nicht implantierte Patienten sind in Tabelle 7.1 zusammengefasst.

Tabelle 7.1: Bedeutende demographische Merkmale

Patientenmerkmale	Implantierte Patienten (N=36)	Nicht implantierte Patienten (N=17)	P-Wert*
Durchschnittsalter (SA), Jahre	62 (13)	63 (13)	0,95
Geschlecht, n (%), männlich			
Mann	27 (75)	14 (82)	0,73
NYHA-Klassifizierung, % (n)			0,55
Klasse I	0% (0/35)	0% (0/17)	
Klasse II	0,0% (0/36)	5,9% (1/17)	
Klasse III	94,4% (34/36)	94,1% (16/17)	
Klasse IV	5,6% (2/36)	0,0% (0/17)	
6-Minuten-Gehstrecke, Durchschnitt (SA), m	302,5 (74)	337,9 (83)	0,12
Geschichte, n (%)			
Geschichte von Diabetes	6 (16,7%)	5 (29,4%)	0,30
Geschichte von Angina	16 (44,4%)	9 (52,9%)	0,77
Geschichte von CAD	22 (61,1%)	12 (70,6%)	0,56
Geschichte von CABG	12/22 (54,5%)	4/12 (33,3%)	0,30
Anzahl der Aufnahmen mit Herzversagen in den letzten 12 Monaten, Durchschnitt (SA)	0,8 (0,8)	3,0 (6,2)	0,13
Echoparameter, Durchschnitt (SA)			
LVEDD, cm	6,63 (0,85)	6,72 (0,77)	0,70
Klappenringdurchmesser, cm	3,74 (0,56)	3,74 (0,48)	0,95
LVEF, mittel (SA) %	28,7 (7,5)	27,0 (7,8)	0,46

* Ordinalskalierte Messungen wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Mittelwerttests, dichotome Messungen anhand des Fisher-Tests und kontinuierliche Messungen anhand des T-Tests bzw. des Wilcoxon-Rangsummentests bewertet.

Die Mehrheit der Patienten waren Männer, NYHA-Klasse III, mit einer Sechs-Minuten-Gehstrecke, übereinstimmend mit mäßigem Herzversagen. Es gab keinen statistischen Unterschied in der Begleiterkrankungsrate zwischen den zwei Patientengruppen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Echo-Parametern zwischen implantierten und nicht implantierten Patienten.

CARILLON Gerät- und Verfahrensmerkmale

Der allgemeine Erfolg des Geräts, Implantats und Verfahrens ist in Tabelle 7.2 angezeigt.

Implantaterfolg wurde wie folgt definiert:

- Erfolgreiche permanente Implantation des experimentellen CARILLON Gerätes und wurde weiter eingeteilt in Fälle, bei denen nur ein Versuch erforderlich war und Fälle, bei denen mehr als ein Versuch notwendig waren.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Allgemeiner Implantierungserfolg lag bei 68%, wobei 36 von den 53 Patienten ein permanentes Implantat erhielten. Es ist anzumerken, dass es sich bei 9 von den 17 Fällen, bei denen ein CARILLON Gerät nicht implantiert wurde, um einen im Protokoll spezifizierten Grund handelte, dass das Gerät entfernt wurde, nämlich ein MR-Rückgang wurde nicht erreicht. Nur in 8 Fällen wurde das Implantat wegen kompromittierter Koronararterie entnommen.

In 72% der implantierten Fälle (26/36) konnte durch das Gerät ein MR-Rückgang erreicht und die Implantation beim ersten Versuch durchgeführt werden. Bei den übrigen 10 Fällen konnte das Gerät sachgemäß entnommen werden (entweder aufgrund eines mangelnden MR-Rückgangs oder einer kompromittierten Koronararterie) und ein nachfolgender Versuch bzw. Versuche hatten ein zufriedenstellendes MR-Ergebnis zur Folge, wodurch eine permanente Implantierung ermöglicht wurde.

Tabelle 7.2: Geräte- und Verfahrenserfolgsrate

Patientenmerkmale	**ITT-Patienten (N=53)**
Implantierungserfolg	67,9% (36/53)
Beim ersten Versuch	72,2% (26/36)
Erfordert >1 Versuch	27,8% (10/36)

Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Wesentliche unerwünschte Ereignisse beziehen sich spezifisch auf die Sicherheit des CARILLON Mitral Contour System. Diese unerwünschte Ereignisse werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MAE) bezeichnet. Sicherheit wurde bewertet als die 30-tägige (oder Krankenhausentlassungsdatum, abhängig davon was länger dauerte) Rate der MAEs, die als der zusammenfassende Endpunkt von dem Folgenden definiert wurde:

- Tod
- Myokardinfarkt
- Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert
- Embolisation des Geräts
- Mit dem Gerät verbundenes Auftreten einer Operation oder perkutane Koronarintervention (z.B. mit dem Gerät verbundene Infektion/Sepsis)

Die 30-tägige MAE-Rate bei der ITT-Population ist in Tabelle 7.3 aufgeführt.

Tabelle 7.3: Wichtige Sicherheitsergebnisse nach 30 Tagen – ITT-Population

Der primäre Sicherheitsendpunkt über 30 Tage der Nachbeobachtungszeit (oder Krankenhausentlassungsdatum)	**ITT-Population (N=53):**	**Kaplan Meier Ereignisrate**	**Kaplan Meier Vertrauensbereich von 95%**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**1,9% (1/53)**	**98,1%**	**[87,4%, 99,7%]**
Tod	1,9% (1/53)		
Myokardinfarkt	0% (0/53)		
Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert	0% (0/53)		
Embolisation des Geräts	0% (0/53)		

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Der primäre Sicherheitsendpunkt über 30 Tage der Nachbeobachtungszeit (oder Krankenhausentlassungsdatum)	ITT-Population (N=53):	Kaplan Meier Ereignisrate	Kaplan Meier Vertrauensbereich von 95%
Mit dem Gerät verbundene Operation oder perkutane Koronarintervention	0% (0/53)		

* Zu den ITT-Patienten gehören alle Personen, die in die Studie aufgenommen wurden und bei denen eine CARILLON Implantierung versucht wurde.

Nach 30 Tagen lag bei der ITT-Population die MAE-Rate bei 1,9% (1/53). Darunter war der Tod eines Patienten mit einer LVEF von 32,5% und einer MR-Stufe von 4+, der während dem Zugang zum Koronarsinus eine vorübergehende Asystolie erfuhr, und zwar vor der nicht erfolgreichen Platzierung des CARILLON Geräts am 28. April 2008. Bei diesem Patienten kam es zum Nierenversagen und er starb anschließend als Ergebnis des Versagens mehrerer Organe am 2. Mai 2008. Dieses Ereignis wurde vom DSMB nachgeprüft und als mit dem Verfahren verbundene nichtkardiale Sterblichkeit während der OP aufgezeichnet.

Die Tabelle 7.4 zeigt die wichtigen Sicherheitsergebnisse **(**30-tägige MAE-Rate), die in die implantierte und die nicht implantierte Gruppe getrennt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass nach 30 Tagen die MAE-Rate bei der implantierten Population bei 0% (0/36) lag.

Tabelle 7.4: Wichtige Sicherheitsergebnisse nach 30 Tagen – Vergleich zwischen implantierten und nicht implantierten Patienten

Der primäre Sicherheitsendpunkt über 30 Tage der Nachbeobachtungszeit (oder Krankenhausentlassungsdatum)*	Personen mit erfolgreicher Implantierung (N=36) Proportion				Nicht implantierte Population (N=17) Proportion				P-Wert*
	Geräte-bezogen	Verfahrens-bezogen	Ins-ge-samt	CI** von 95%	Geräte-bezogen	Verfahrens-bezogen	Insge-samt	CI** von 95%	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0.0%, 9,7%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	5,9% (1/17)	[0,1%, 28,7%]	0,3208
Tod	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	5,9% (1/17)	[0,1%, 28,7%]	0,3208
Myokardinfarkt	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Embolisation des Geräts	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Mit dem Gerät verbundene Operation oder perkutane Koronarintervention	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	

*Die in der Tabelle vorgelegten Daten enthalten alle Personen mit einer erfolgreichen Implantierung und mit einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit (definiert als Personen mit mindestens 24 Nachbeobachtungstagen) oder Personen mit einer erfolgreichen Implantierung, die MAE nach 30 Tagen nach dem Verfahren oder vor der Krankenhausentlassung erlitten.
** CI von 95% wurde ausgerechnet für Gesamtproportionen der Personen mit erfolgreicher Implantierung und nicht implantierter Population.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

*** Vergleich von implantierter und nicht implantierter Population. Der P-Wert im Fisher-Test wurde für den Vergleich des Gesamtanteils für Personen berechnet, die über 30 Tage MAE erlitten.

Die 12-monatige (365 + 30 Tage) MAE-Rate für implantierte Patienten lag bei 27,8% (10/36), wobei es acht (8) Todesfälle und zwei (2) Nicht-ST-Hebungsinfarktfälle (Tabelle 7,5) gab. Die 12-monatige MAE-Rate für nicht implantierte Patienten lag bei 23,5% (4/17), wobei es vier Todesfälle gab. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied weder in der gesamten MAE- noch in der Sterblichkeitsrate zwischen den zwei Patientengruppen.

Tabelle 7.5: Langfristige Sicherheitsergebnisse – Vergleich zwischen implantierten und nicht implantierten Patienten nach 1 Jahr

MAE über 365 Tage der Nachbeobachtungszeit (oder Krankenhausentlassungsdatum)*	Personen mit erfolgreicher Implantierung (N=36) Proportion				Nicht implantierte Population (N=17) Proportion				P-Wert*
	Geräte-bezogen	Verfahrens-bezogen	Ins-ge-samt	CI** von 95%	Geräte-bezogen	Verfahrens-bezogen	Ins-ge-samt	CI** von 95%	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0% (0/36)	2,8% (1/36)	27,8% (10/36)	[14,2%, 45,2%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	23,5 % (4/17)	[6,8%, 49,9%]	1,0000
Tod	0% (0/36)	2,8% (1/36)	22,2% (8/36)	[1,1%, 39,2%]	0% (0/17)	5,9% (1/17)	23,5 % (4/17)	[6,8%, 49,9%]	1,0000
Myokardinfarkt	0% (0/36)	0% (0/36)	5,6% (2/36)	[0,7%, 18,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Embolisation des Geräts	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	
Mit dem Gerät verbundene Operation oder perkutane Koronarintervention	0% (0/36)	0% (0/36)	0% (0/36)	[0,0%, 9,7%]	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)	[0,0%, 19,5%]	

*Die in der Tabelle dargestellten Daten enthalten alle Personen über die 365-tägige Nachbeobachtungszeit oder Personen, die am 365±30 Tag nach dem Verfahren MAE erlitten.
** CI von 95% wurde ausgerechnet für Gesamtproportionen der Personen mit erfolgreicher Implantierung und nicht implantierter Population.
*** Vergleich von implantierter und nicht implantierter Population. Der P-Wert im Fisher-Test wurde für den Vergleich des Gesamtanteils für Personen berechnet, die über 365±30 Tage MAE erlitten.

Bei der Population, die über ein Jahr nachbeobachtet wurde, gab es nur fünf zusätzliche Todesfälle.

- Zwei (2) dieser Todesfälle ereigneten sich nachdem eine zweijährige Nachbeobachtungszeit beendet war und drei (3) Todesfälle ereigneten sich nachdem eine 3-jährige Nachbeobachtungszeit beendet war.
- Drei (3) dieser Todesfälle wurden als nicht mit dem Gerät zusammenhängend bezeichnet. In den zwei (2) übrigen Fällen wurde der Grund des Todes von den Familienmitgliedern nicht bekanntgegeben, trotz zahlreicher Anfragen.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

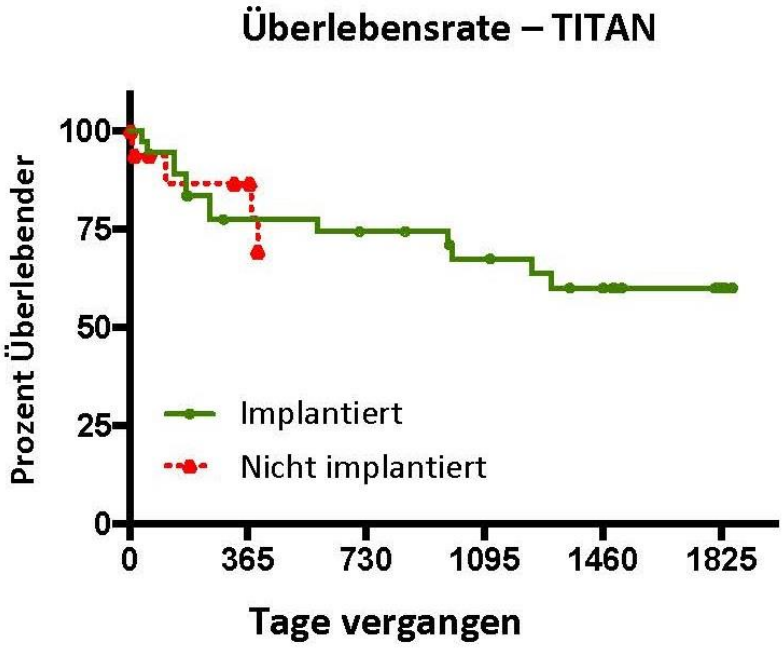

Abbildung 7.2: TITAN Survival Curve

Außer der Sterblichkeit gab es keine anderen langfristigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, es wurde bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit auch über keine späten Myokardinfarkte berichtet.

Am Ende der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit waren von den 36 implantierten Patienten:

- 15 Patienten waren noch am Leben
- 13 Patienten waren verstorben
- Für 8 Patienten wurden die Nachuntersuchungen eingestellt (1 nach 1M, 2 nach 12M, 2 nach 18M, 2 nach 36M und 1 nach 48M)

Geräteintegrität

Die Aufnahme von Patienten in die TITAN Studie wurde im Februar 2009 und das Sammeln von Nachbeobachtungsdaten im Februar 2014 beendet.

Cardiac Dimensions stellte fest, dass es bei einem kleinen Prozent der mit dem CARILLON XE2-Gerät implantierten Patienten in der TITAN Studie zu Schwierigkeiten in Bezug auf die Geräteintegrität kam. Gebrochene Drahtformen sind ein potenzielles Risiko und genau belegt im TITAN Protokoll, den Gebrauchsanweisungen und der Einwilligungserklärung des Patienten.

Verlust der Geräteintegrität wurde nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang gebracht und das CARILLON Gerät blieb bei 5 von den 9 Patienten mit Brüchen über die Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren implantiert, mit keinen bemerkten damit verbundenen schwerwiegenden Ereignissen. Wirksamkeitsdaten

Dieser Analysenbericht stellt Wirksamkeitsdaten von allen Patienten (implantiert und nicht implantiert) über einen 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum dar.

Auswirkungen des CARILLON Geräts auf MR-Bewertungen

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

In der implantierten Gruppe nahm der Mitralklappenringdurchmesser (gemessen in der anteroseptal-posterolateralen Ebene) nach 1 Monat deutlich ab und zeigte einen Rückgang von 13.5% gegenüber dem Ausgangswert. Der Rückgang des Klappenringdurchmessers blieb über den 6- und 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum erhalten.

Im Gegensatz dazu, zeigte die nicht implantierte Gruppe keine Änderung oder einen kleinen Zuwachs im Ringdurchmesser über einen 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum. Der Unterschied in den Veränderungen im Ringdurchmesser zwischen Gruppen war statistisch sehr unterschiedlich (P<0,001) über verschiedene Nachbeobachtungszeitpunkte hinweg.

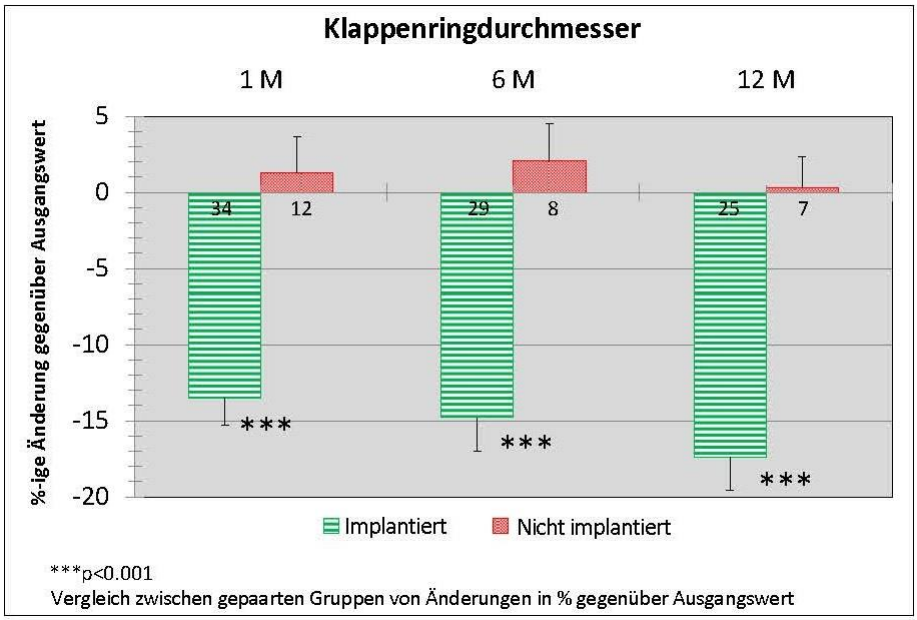

Abbildung 7.3: Mitralringdurchmesser – Implantierte gegen nicht implantierte Patienten

Die vier wichtigen echokardiographischen Indize der MR – wirksamer Mitralklappenöffnungsbereich (effective regurgitant orifice area, EROA), Vena Contracta, Mitralkllappenvolumen (regurgitant volume, RV) und Mitralklappenbruch (regurgitant fraction, RF) – verzeichneten nach 1 Monat alle einen Rückgang von -17% bis -28% gegenüber dem Ausgangswert. Diese Änderungen reduzierten sich weiter für alle diese Parameter nach 12 Monaten (Rückgangbereich von -34% bis -46%). Demgegenüber zeigte die nicht implantierte Gruppe einen Zuwachs in allen MR-Parametern.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

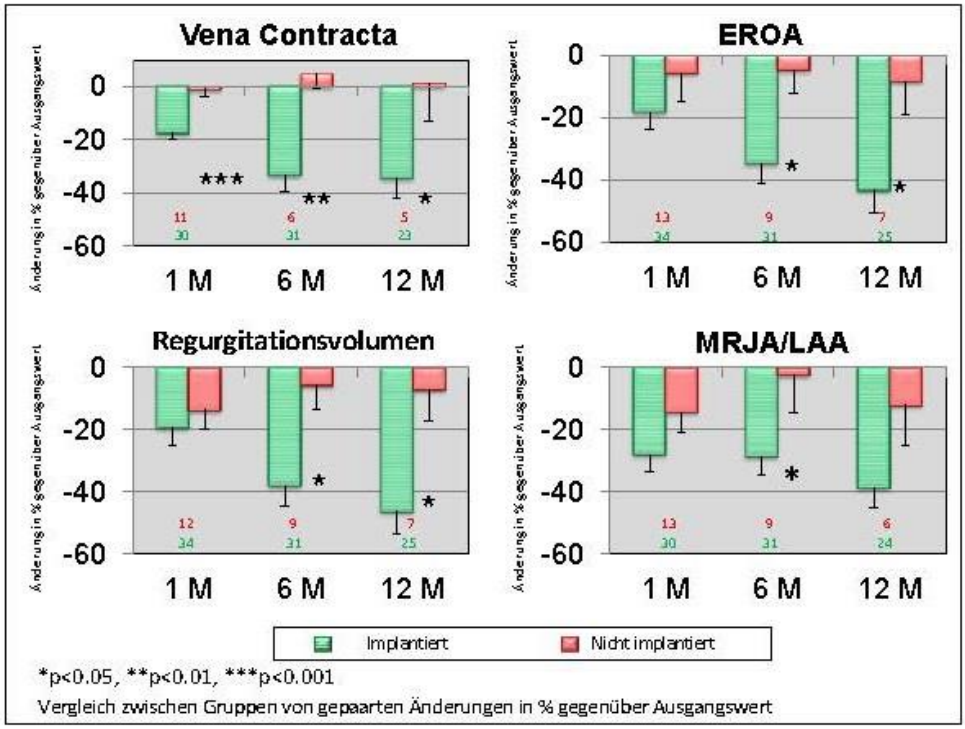

Abbildung 7.4: Mitralklappeninsuffizienzparameter – Implantierte gegen nicht implantierte Patienten

Die allgemeine MR-Stufe in der implantierten Gruppe verbesserte sich von dem Ausgangswert so, dass beim Ausgangswert 81% der Patienten eine MR-Stufe von 3+ oder 4+ erreichten, wobei diese nach 1 Monat auf nur 45% zurück ging und nach 12 Monaten auf nur 20%. Nach 12 Monaten wies die Mehrheit der Patienten (80%) eine MR-Stufe 2+ oder besser auf. Bemerkenswert ist, dass 12% (3/25) der Patienten in der implantierten Gruppe nach 12 Monaten keine oder nur Spuren von MR (MR-Stufe 0) aufwies.

Es gab bei keiner Nachuntersuchung von implantierten Patienten Anzeichen einer systolischen Vorwärtsbewegung der Mitralstenose.

Auswirkungen des CARILLON Geräts auf hämodynamische Bewertungen.

Der Durchschnittswert des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens ging bei der implantierten Gruppe gegenüber dem Ausgangswert zurück und verzeichnete den größten Rückgang nach 12 Monaten, nämlich -9,5% und -12,1%. Das zeigte sich durch einen Zuwachs in der linksventrikulären Auswurffraktion von 18,7% nach 12 Monaten. Diese Änderungen deuten eine inverse Umformung des linken Ventrikels an, und zwar als Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz.

Im Gegensatz dazu, zeigte die nicht implantierte Gruppe eine zusätzliche Erweiterung in beiden linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen nach 12 Monaten, nämlich 12,2% und 9,6% was charakteristisch ist für das Fortschreiten des Herzversagens.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

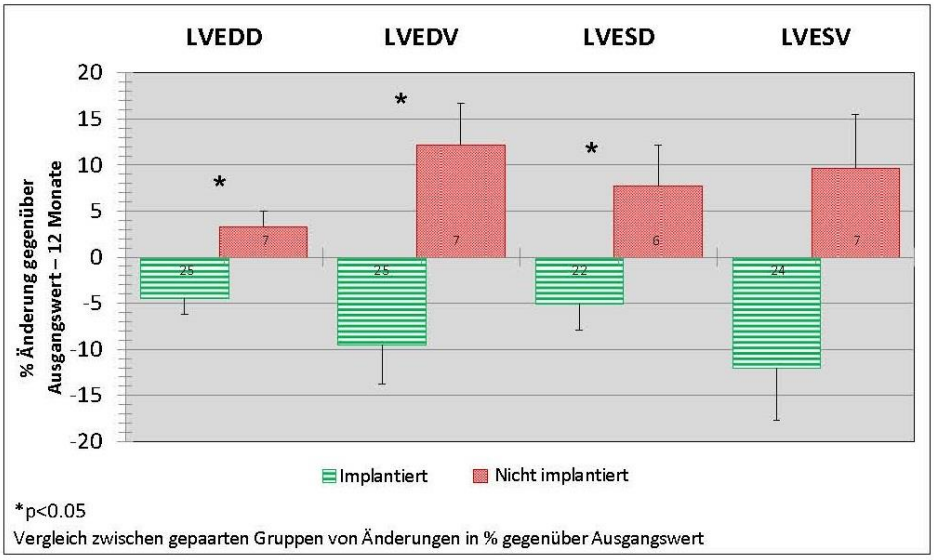

Abbildung 7.5: Linksventrikuläre Dimensionen – Implantierte gegen nicht implantierte Patienten

Auswirkungen des CARILLON Geräts auf funktionelle Bewertungen

Die Auswirkungen des CARILLON Mitral Contour System auf die Verbesserung der funktionalen Leistung sind wie folgend beschrieben: durch die Veränderungen in der NYHA-Klasse, durch die mittels des Sechs-Minuten-Gehtests (6MWT) gemessene Toleranzausübung und durch die mittels des KCCQ-Fragebogens bewertete Lebensqualität (QOL).

6MWT

Bei der implantierten Gruppe verzeichnete der 6MWT einen merklichen Zuwachs zu allen Zeitpunkten. Im Vergleich zum Ausgangswert betrug der mittlere absolute Zuwachs der Gehstrecke nach 1 Monat 93,7 Meter (Zuwachs von 34,5%), nach 6 Monaten 114,6 Meter (Zuwachs von 40,1%) und nach 12 Monaten 102,5 Meter (Zuwachs von 36,7%).

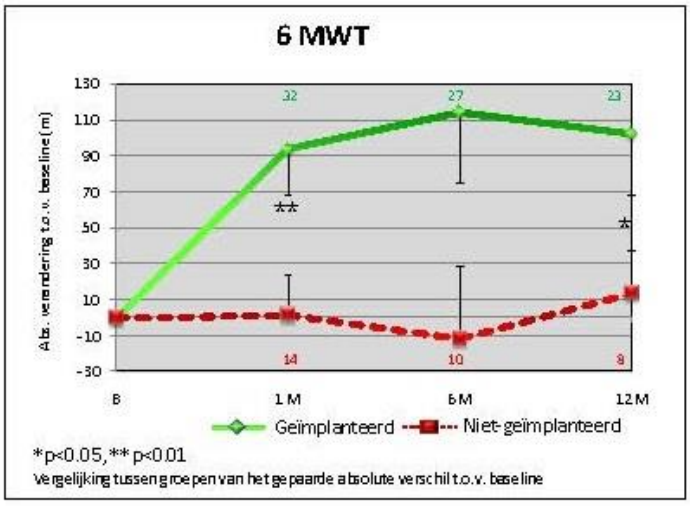

Abbildung 7.6: 6-Minuten-Gehstrecke – Implantierte gegen nicht implantierte Patienten

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Im Gegensatz zu der implantierten Gruppe zeigte die nicht implantierte Gruppe eine mittlere absolute Veränderung von nur 1,8 Metern (Zuwachs von 3,2%) gegenüber dem Ausgangswert nach 1 Monat, einen Rückgang von 11,5 Metern in der Gehstrecke (5,4%) nach 6 Monaten und einen Zuwachs von 13,9 Metern (1,4%) nach 12 Monaten, was auf eine Verbesserung in der Übungsleistung für die nicht implantierte Gruppe hindeutet.

NYHA

Die NYHA-Klasse verbesserte sich in der implantierten Gruppe gegenüber dem Ausgangswert, so dass nach 1 Monat 84,4% der Patienten eine Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse erfuhren; diese Verbesserung blieb bis zu 6 Monaten erhalten als 75,9% der Patienten noch immer von einer Verbesserung von einer NYHA-Klasse begünstigt wurden und nach 12 Monaten noch 76% der Patienten.

Im Gegensatz zu der implantierten Gruppe verbesserte sich bei der nicht implantierten Gruppe die NYHA-Klasse um eine Stufe nach einem Monat, nach 6 Monaten verbesserte sich diese bei 40% und nach 12 Monaten verbesserte sich diese bei 62,5%. Die nach 12 Monaten beobachtete Verbesserung in Prozent ist wahrscheinlich das Abbild einer geringeren evaluierbaren Anzahl.

KCCQ

Die KCCQ-Daten, ein Abbild der Lebensqualität dieser Patienten, zeigte eine Verbesserung von durchschnittlich 20 Punkten 109% nach 1 Monat, was nach 6 (21,5 Punkte, Verbesserung von 73%) und 12 Monaten (17,3 Punkte, Verbesserung von 62%) erhalten blieb. Im Gegensatz zu der implantierten Gruppe zeigte die nicht implantierte Gruppe eine Verbesserung von nur 5 Punkten nach 1 Monat, mit keiner zusätzlichen Veränderung nach 6 (Veränderung von 4 Punkten) und 12 Monaten (Veränderung von 6 Punkten).

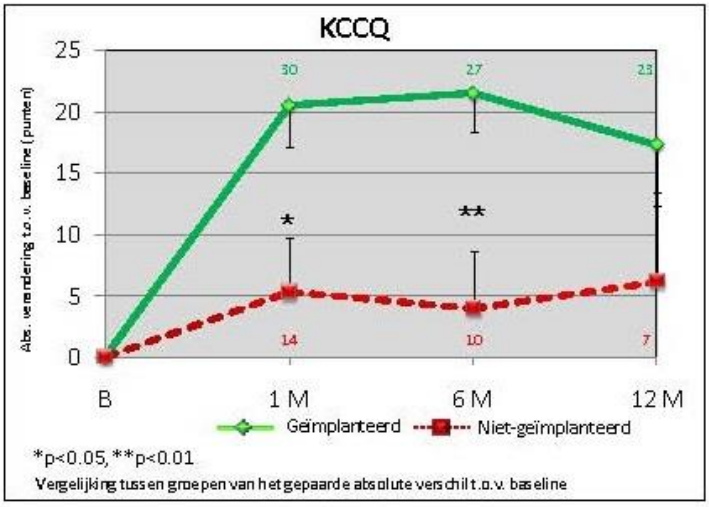

Abbildung 7.7: KCCQ-Ergebnis (Lebensqualitätbewertung) – Implantierte gegen nicht implantierte Patienten

8. Klinische TITAN II Studie

Die TITAN II Studie wurde als konfirmatorische Studie zur Bewertung des geänderten CARILLON Geräts eingeleitet. Damit sollte festgestellt werden, ob das geänderte Gerät die mit dem Verlust der Geräteintegrität verbundene Rate entweder klärte oder verringerte und dabei die Verbesserungen der Mitralklappeninsuffizienz aufrecht erhielt, was, wie in der

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

TITAN Studie gesehen, zur gleichzeitigen Verbesserung der funktionellen Leistung und linksventrikulärer Hämodynamik führte.

Entwicklung der klinischen TITAN II Studie

Sowie bei der TITAN Studie war das primäre Ziel der TITAN II Studie die Bewertung der Sicherheit der Anwendung und Implantierung des CARILLON Geräts in den Koronarsinus/große Herzvene bei Patienten mit funktionaler Mitralklappeninsuffizienz. Das sekundäre Ziel war die Feststellung der langfristigen Sicherheit des Geräts und die Wirksamkeit des Geräts auf die Hämodynamik und Patientenfunktion.

Überblick über die Studiensicherheit

Bei dieser Studie war auch ein unabhängiger Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung (DSMB) anwesend. Das DSMB überprüfte die Sicherheitsdaten gegen etablierte Kriterien und im Rahmen anderer Sicherheitsdaten, die bislang angesammelt wurden, sowie die fortgesetzte Gültigkeit der Studie. Der DSMB überprüfte auch die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und bewertete den Studienfortschritt, wenn unerwartete unerwünschte Ereignisse auftraten.

Statistische Analyse

Die in dieser Studie angesammelten Daten wurden mittels zusammenfassenden Tabellen und Datenblättern von Patienten dokumentiert. Es wurde gegebenenfalls über statistische Signifikanzprüfung berichtet. Es gab keine Zuschreibung für fehlende Daten.

Ergebnisse der klinischen TITAN II Studie

Patientenveranlagung

Das Patientenveranlagungsdiagramm für alle in die TITAN II Studie aufgenommenen Patienten ist unten in Abbildung 8.1 angezeigt.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

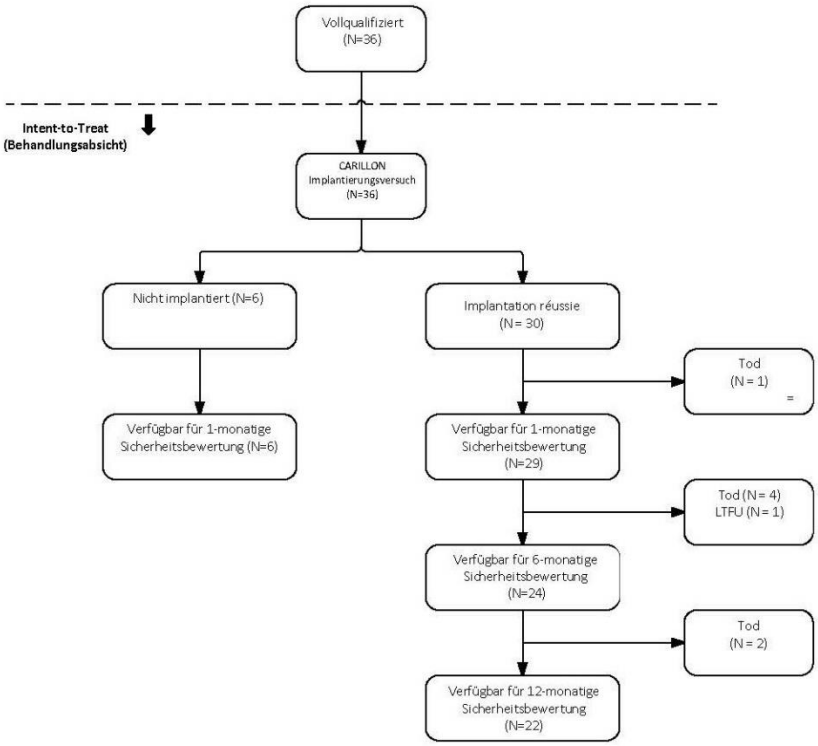

Abbildung 8.1: TITAN II Patientenveranlagung

Insgesamt 36 Patienten bildeten die Intent-To-Treat-Population („ITT-Patienten“). Von diesen wurde bei 30 Patienten das CARILLON Mitral Contour System („implantierte Patienten“) erfolgreich implantiert, das ergibt eine Erfolgsquote von 83% und 6 Patienten erhielten kein permanentes Implantat („nicht implantierte Patienten“). Nicht implantierte Patienten wurden bis zur Entlassung nachbeobachtet und bis 30 Tage vor dem Studienaustritt im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse bewertet. Bei implantierten Patienten hielt der im Protokoll spezifizierte Nachbeobachtungszeitraum 12 Monate an.

Von den 30 implantierten Patienten:

- Zweiundzwanzig (22) Patienten benötigten nur einen Versuch mit dem Gerät, um einen ausreichenden MR-Rückgang zu erreichen, ohne kompromittierter Herzarterie, so dass eine permanente Platzierung des CARILLON Geräts zustande kam.
- Sieben (7) Patienten benötigten mehr als einen Versuch, um die Anforderungen für eine permanente Platzierung zu erreichen.
- Ein (1) Patient benötigte drei Versuche, um die Anforderungen für eine permanente Platzierung zu erreichen.

Von den 6 nicht implantierten Patienten:

- Drei (3) Patienten unterzogen sich einem Implantierungsversuch, erhielten jedoch kein Gerät aufgrund kompromittierter Koronararterie.

Von den übrigen drei (3) Patienten hatten zwei (2) Patienten zwei Implantierungsversuche und ein Patient drei Implantierungsversuche. Alle diese Patienten erhielten kein Gerät aufgrund kompromittierter Koronararterie.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Demographische Patientendaten

Die wichtigsten demographischen Patientendaten für sowohl implantierte als auch nicht implantierte Patienten sind in Tabelle 8,1 zusammengefasst.

Tabelle 8.1: Bedeutende demographische Merkmale

Patientenmerkmale	Implantierte Patienten (N=30)	Nicht implantierte Patienten (N=6)
Durchschnittsalter und SA, Jahre	70,3 ±8,7	72,0 ±7,6
Geschlecht, n (%), männlich		
Mann	70,0% (21/30)	50,0% (3/6)
NYHA-Klassifizierung, % (n)		
Klasse I	0% (0/30)	0% (0/6)
Klasse II	3,3% (1/30)	16,7% (1/6)
Klasse III	90,0% (27/30)	83,3% (5/6)
Klasse IV	6,7% (2/30)	0,0% (0/6)
6-Minuten-Gehstrecke, Durchschnitt und SA, m	294,07 ±82,59 (29)	258,33 ±108,38 (6)
Geschichte, n (%)		
Geschichte von Diabetes	30,0% (9/30)	33,3% (2/6)
Geschichte von Bluthochdruck	70,0% (21/30)	66,7% (4/6)
Geschichte von koronarer Arterienkrankheit	60,0% (18/30)	33,3% (2/6)
Geschichte von CABG	38,9% (7/18)	0,0% (0/2)
Ischämische Kardiomyopathie	60,0% (18/30)	50,0% (3/6)
Anzahl der Aufnahmen mit Herzversagen in den letzten 12 Monaten, Durchschnitt (SA)	1,48 ±1,19 (27)	1,75 ±1,7 (4)

Die Mehrheit der Patienten waren Männer, NYHA-Klasse III, mit einer Sechs-Minuten-Gehstrecke, die mit einer Patientenpopulation mit mäßigem Herzversagen übereinstimmt.

CARILLON Gerät- und Verfahrensmerkmale

Der allgemeine Erfolg des Geräts, Implantats und Verfahrens ist in Tabelle 8.2 angezeigt.

Implantaterfolg wurde wie folgt definiert:

- Erfolgreiche permanente Implantation des experimentellen CARILLON Gerätes und wurde weiter eingeteilt in Fälle, bei denen nur ein Versuch erforderlich war und Fälle, bei denen mehr als ein Versuch notwendig waren.

Allgemeiner Implantierungserfolg lag bei 83%, wobei 30 von den 36 Patienten ein permanentes Implantat erhielten. In 73% dieser Fälle (22/30) konnte durch das Gerät ein MR-Rückgang erreicht und die Implantierung beim ersten Versuch durchgeführt werden. Bei den übrigen 8 Fällen konnte das Gerät sachgemäß entnommen werden (aufgrund kompromittierter Koronararterie) und ein nachfolgender Versuch bzw. Versuche hatten ein zufriedenstellendes MR-Ergebnis zur Folge, wodurch eine permanente Implantierung ermöglicht wurde.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Tabelle 8.2: Geräte- und Verfahrenserfolgsrate

Patientenmerkmale	ITT-Population (N=36)
Implantierungserfolg	83,3% (30/36)
Beim ersten Versuch	73,3% (22/30)
Erfordert >1 Versuch	26,7% (8/30)

Es gab insgesamt 47 Versuche zum Einsatz des Geräts bei 36 Patienten, die sich dem Implantierungsverfahren unterzogen. Bei der implantierten Population war bei acht (8) von den 30 Patienten (27%) mehr als ein Geräteversuch erforderlich. Bei der nicht implantierten Population war bei zwei (2) von den 6 Patienten (33%) mehr als ein Geräteversuch erforderlich.

Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Wesentliche unerwünschte Ereignisse beziehen sich spezifisch auf die Sicherheit des CARILLON Mitral Contour System. Diese unerwünschte Ereignisse werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MAE) bezeichnet. Sicherheit wurde bewertet als die 30-tägige (oder Krankenhausentlassungsdatum, abhängig davon was länger dauerte) Rate der MAEs, die als der zusammenfassende Endpunkt von dem Folgenden definiert wurde:

- Tod
- Myokardinfarkt
- Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert
- Embolisation des Geräts
- Mit dem Gerät verbundenes Auftreten einer Operation oder perkutane Koronarintervention (z.B. mit dem Gerät verbundene Infektion/Sepsis).

Die 30-tägige MAE-Rate bei der ITT-Population ist in Tabelle 8.3 aufgeführt.

Tabelle 8.3: Wichtige Sicherheitsergebnisse – ITT-Population

Primärer Sicherheitspunkt: < 30 Tage nach dem Verfahren (oder Krankenhausentlassungsdatum)	ITT-Population (N=36)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**2,8% (1/36)**
Tod	2,8% (1/36)
Myokardinfarkt	0% (0/26)
Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert	0% (0/36)
Embolisation des Geräts	0% (0/36)
Mit dem Gerät verbundene Operation oder perkutane Koronarintervention	0% (0/36)

* Zu den ITT-Patienten gehören alle Personen, die in die Studie aufgenommen waren und bei denen eine CARILLON Implantierung versucht wurde (nicht implantierte und implantierte Patienten).

Nach 30 Tagen lag bei der ITT-Population die MAE-Rate bei 2,8% (1/36). Darunter befand sich ein Todesfall (Patient 802-001) eines Patienten, in dessen Geschichte sich ischämische Kardiomyopathie der NYHA Klasse III, Vorhofflimmern, ein implantierter Kardioverter-Defibrillator, ein Koronararterien-Bypass, ein Myokardinfarkt, Rauchen und Hyperlipidämie befand. Eine erfolgreiche Platzierung des CARILLON Geräts wurde am 28. März 2012 durchgeführt. Der Patient starb am 14. April 2012 als Folge einer ursprünglichen gastrointestinalen Infektion/Entzündung, die zusammen mit der existierenden schweren

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Herzinsuffizienz des Patienten, vorheriger eingeschränkten Nierenfunktion und mangelhafter Herzreserve eine kardiale Dekompensation mehrerer Systeme verursachte, was anschließend zum Tod führte. Es wurde entschieden, dass das unerwünschte Ereignis weder mit dem Verfahren noch dem Gerät verbunden war.

Die Tabelle 8.4 zeigt die wichtigen Sicherheitsergebnisse **(**30-tagige MAE-Rate), die in die implantierte und die nicht implantierte Gruppe getrennt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass nach 30 Tagen die MAE-Rate bei der implantierten Population bei 3,3% (1/30) lag. Es gab keine MAEs in der nicht implantierten Population in der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen. Daher hat das CARILLON Verfahren allgemein ein ziemlich gutes Sicherheitsprofil.

Tabelle 8.4: Wichtige Sicherheitsergebnisse – Vergleich zwischen implantierten und nicht implantierten Patienten

Primärer Sicherheitspunkt: < 30 Tage nach dem Verfahren (oder Krankenhausentlassungsdatum)	**Personen mit erfolgreicher Implantierung (N=30)**			**Nicht implantierte Population (N=6)**		
	Geräte-bezogen	**Verfahrens-bezogen**	**Insgesamt**	**Geräte-bezogen**	**Verfahrens-bezogen**	**Insge-samt**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**0% (0/30)**	**0% (0/30)**	**5,9% (1/30)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**	**0% (0/6)**
Tod	0% (0/30)	0% (0/30)	5,9% (1/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Myokardinfarkt	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Embolisation des Geräts	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Mit dem Gerät verbundene Operation oder perkutane Koronarintervention	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

Die MAE-Gesamtrate (alle MAEs über die Datenstichtage für diesen Bericht) für implantierte Patienten ist in Tabelle 8.5 angezeigt. Die langfristige MAE-Rate bei implantierten Patienten betrug 23,3% (7/30 patients). Alle diese Ereignisse hatten den Tod zur Folge, doch keine MAEs wurden als mit dem Verfahren oder Gerät gekennzeichnet.

Tabelle 8.5: Langfristige Sicherheitsergebnisse – Implantierte Patienten

Alle MAEs	**Nicht implantierte Population (N=17)** ---------- **Proportion**		
	Geräte-bezogen	**Verfahrens-bezogen**	**Insgesamt**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
Tod	0% (0/30)	0% (0/30)	23,3% (7/30)
Myokardinfarkt	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Herzperforation, die einen katheterbasierten oder chirurgischer Eingriff erfordert	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Embolisation des Geräts	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)
Mit dem Gerät verbundene Operation oder perkutane Koronarintervention	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/30)

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

*Enthält alle implantierten Personen, die über die letzte Datenstichtage für diese Studie MAE erlitten hatten – 23. September 2014.

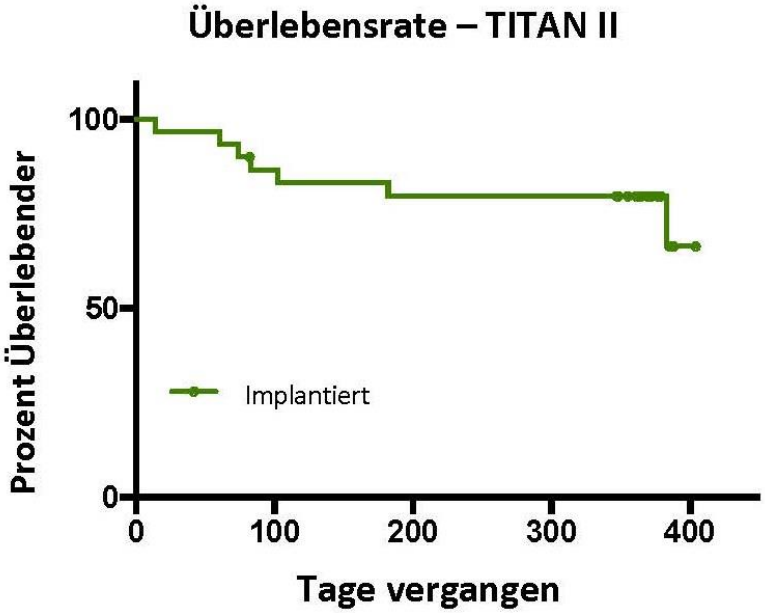

Abbildung 8.2: TITAN II Überlebenskurve

Geräteintegrität

Neunundzwanzig (29) von den 30 Patienten, bei denen in der TITAN II Studie das CARILLON Mitral Contour System erfolgreich implantiert wurde, zeigten während der Nachuntersuchung keine Fraktur des Ankerdrahts. Bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten wurde nur eine Fraktur des Implantatankers verzeichnet, möglicherweise als Folge des Schadens durch den erneuten Implantateinsatz, und zwar im Gegensatz zu der Gebrauchsanweisung und der Arztausbildung.

Auswirkungen des CARILLON Geräts auf MR-Bewertungen

Die Auswirkung des CARILLON Mitral Contour Systems auf die durch die Echocardiographie erlangten MR-Parameter (bewertet vor Behandlungsbeginn und nach 1 Monat, 6 Monaten und 12 Monaten der Nachbeobachtungszeit) für die implantierte Gruppe sind nachfolgend angezeigt.

Mitralklappenringdurchmesser

Der Mitralklappenringdurchmesser (gemessen in der anteroseptal-posterolateralen Ebene) nahm nach 1 Monat deutlich ab und zeigte einen Rückgang von 15,3% gegenüber dem Ausgangswert. Der Rückgang des Klappenringdurchmesser blieb über den 6- und 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum erhalten. Diese Änderung im Mitralklappenringdurchmesser ist derjenigen ähnlich, die in der vorherigen TITAN Studie beobachtet wurde.

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

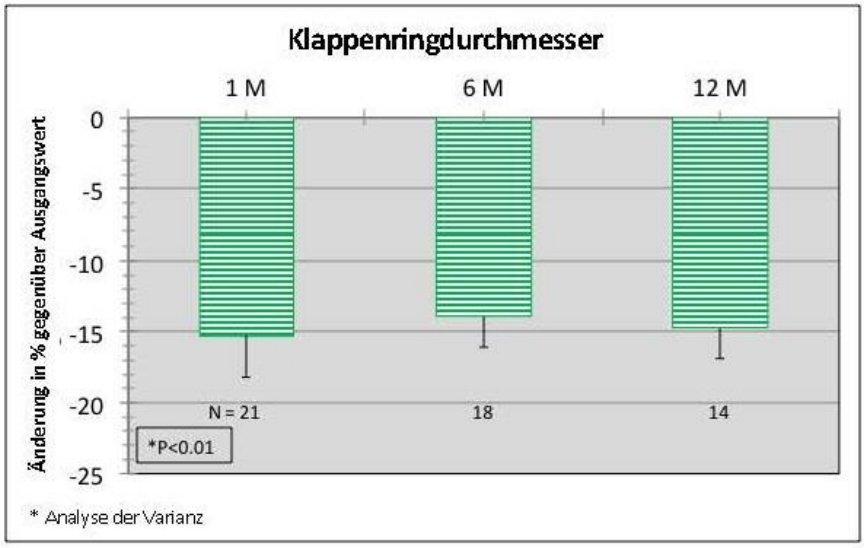

Abbildung 8.3: Mitralklappenringdurchmesser - Änderung gegenüber dem Ausgangswert

MR-Parameter

Die allgemeine MR-Stufe in der implantierten Gruppe verbesserte sich gegenüber dem Ausgangswert, so dass vor Behandlungsbeginn 64% der Patienten eine MR-Stufe von 3+ oder 4+ erreichten, wobei diese nach 1 Monat auf 42% sank und nach 12 Monaten auf nur 25%.

Nach 12 Monaten verzeichnete die Mehrheit der Patienten (75%) eine MR-Stufe 2+ oder besser (niedriger). Es ist anzumerken, dass 13% (2/16) der Patienten nach 12 Monaten keine oder nur Spuren von MR (MR-Stufe 0) verzeichneten.

Die vier wichtigen echokardiographischen Indize der MR – Vena Contracta, wirksamer Mitralklappenöffnungsbereich (effective regurgitant orifice area, EROA), Mitralkllappenvolumen (regurgitant volume, RV) und Mitralklappenbruch (regurgitant fraction, RF) – verzeichneten im 1 Monat alle Rückgänge von -17% bis -25% gegenüber dem Ausgangswert.

Diese Änderungen reduzierten sich weiter für alle diese Parameter nach 12 Monaten (Rückgangbereich von -24% bis -37%).

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

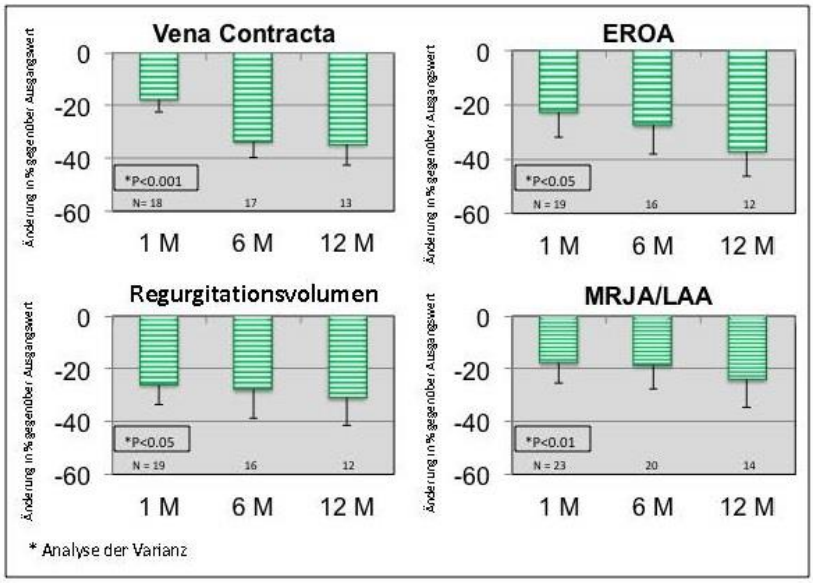

Abbildung 8.4: Quantitative Parameter der Mitralinsuffizienz – Änderungen gegenüber dem Ausgangswert

Es gab bei keiner Nachuntersuchung von implantierten Patienten Anzeichen einer systolischen Vorwärtsbewegung der Mitralstenose.

Auswirkungen des CARILLON Geräts auf hämodynamische Bewertungen

Der Durchschnittswert des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens nahm gegenüber dem Ausgangswert ab und zeigte den größten Rückgang nach 12 Monaten, nämlich -5,2% bzw. -9,4%. Das zeigte sich durch einen Zuwachs in der linksventrikulären Auswurffraktion von 18,7% nach 12 Monaten. Diese Änderungen deuten auf eine inverse Umformung des linken Ventrikels an, obwohl nicht statistisch signifikant, und zwar als Antwort auf die Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz.

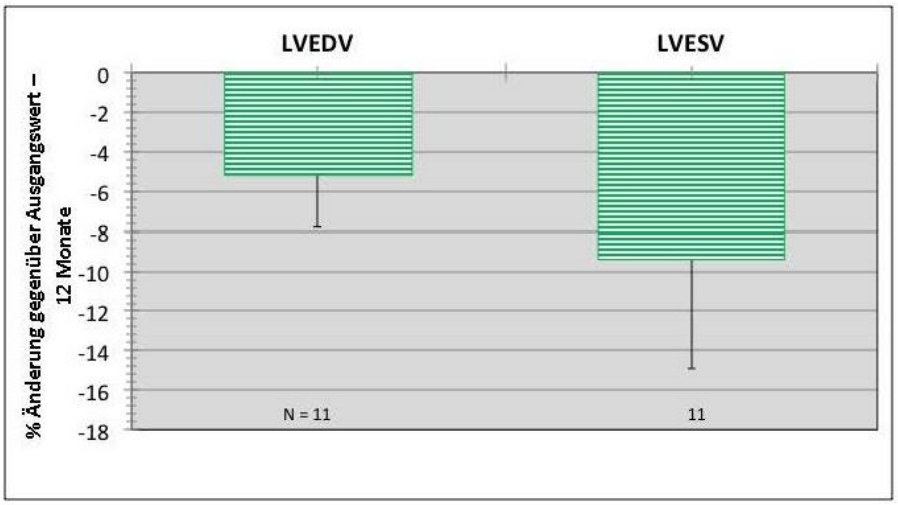

Abbildung 8.5: Linksventrikuläre Volumenparameter – Änderung gegenüber dem Ausgangswert

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Auswirkungen des CARILLON Geräts auf funktionelle Bewertungen

Die Auswirkungen des CARILLON Mitral Contour Systems auf die Verbesserung der NYHA-Klasse und Übungstoleranz, gemessen mittels des 6MWT sind nachfolgend dargestellt.

NYHA

Die NYHA-Klasse verbesserte sich gegenüber dem Ausgangswert, so dass nach 1 Monat 79,3% der Patienten eine Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse erfuhren; diese Verbesserung blieb bis zu 6 Monate erhalten als 83,3% der Patienten noch immer von einer Verbesserung von einer NYHA-Klasse begünstigt wurde und nach 12 Monaten noch 77,3% der Patienten.

6MWT

Der 6MWT zeigte einen unmittelbaren Zuwachs nach 1 Monat p.o. und erhielt dies über die Nachbeobachtungsperiode von 12 Monaten aufrecht. Der mittlere absolute Zuwachs der Gehstrecke betrug nach 1 Monat 77,3 Meter (Zuwachs von 28,4%), nach 6 Monaten 84,3 Meter (Zuwachs von 27,2%) und nach 12 Monaten 77,6 Meter (Zuwachs von 26,4%), im Vergleich zum Ausgangswert.

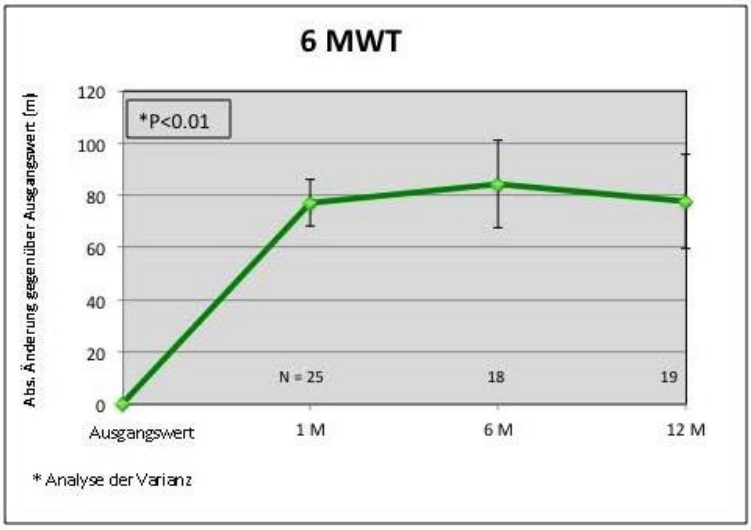

Abbildung 8.6: 6-Minuten-Gehstrecke – Änderung gegenüber dem Ausgangswert

XIII. Begriffsbestimmungen

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

Die Symbole auf dem Handstück und ihre Begriffsbestimmungen sind unten aufgelistet:

Symbol	Definition
	Vorsicht, siehe Gebrauchsanweisung
	Symbol „Kontrolle“
	Symbol „Verschluss“
	Symbol „Lösen“

Die Symbole auf dem Produktetikett und ihre Begriffsbestimmungen sind unten aufgelistet:

Symbol	Begriffsbestimmung
	Nicht wiederverwenden - Nur zum Einmalgebrauch
	Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden
	Verfalldatum
	Unter Verwendung von Ethylenoxid sterilisiert
	Chargennummer
	Katalog-(Model-)nummer
 http://www.cardiacdimensions.com /PhysicianResources/IFU	Siehe Gebrauchsanleitung auf dieser Website.
	Hersteller
	Bedingt MR sicher

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL

XIV. Hersteller

Cardiac Dimensions, Inc.
5540 Lake Washington Blvd. N.E.
Kirkland, Washington, 98033, U.S.A.
Telefon: +1 425-605-5900
Fax: +1 425-605-5901

Patent- http://www.cardiacdimensions.com/company/IP.html

Copyright © 2016 Cardiac Dimensions®, Inc. Alle Rechte vorbehalten

Control Copy
DCO 16-2305
9/6/2016
ORIGINAL