



Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Språk: svenska

Omfattning

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation (SSCP) enligt förordning (EU) 2017/745 (MDR) artikel 32 och MDCG 2019-9 Rev.1. Detta SSCP (referensnummer SSCP-003) är avsett att ge allmänheten tillgång till en uppdaterad sammanfattning av de viktigaste aspekterna av säkerheten och den kliniska prestandan hos Angel® Catheter. Denna SSCP är inte avsedd att ersätta Bruksanvisningen (IFU) som huvuddokument för att säkerställa säker användning av enheten, och den är inte heller avsedd att ge diagnostiska eller terapeutiska förslag till avsedda användare eller patienter. IFU innehåller allt som behövs för att direkt hitta denna SSCP på EUDAMED:s offentliga webbplats när det obligatoriska användningsdatumet har inträffat. Den officiella webbadressen för EUDAMED:s offentliga webbplats är <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

Följande information är avsedd för användare/vårdpersonal. En kompletterande SSCP med information för patienter etablerades inte eftersom Angel® Catheter inte är en implanterbar enhet för vilken patienter får implantatkort, och enheten är inte heller avsedd att användas direkt av patienter.

Denna SSCP har validerats av den anmälda organet och återspeglar valideringsspråket som engelska enligt rekommendationerna i MDCG 2019-9 avsnitt 9.

Revisionshistorik

SSCP Rev #	Utfärdande datum	Förändringsbeskrivning	Revidering validerad av anmält organ
SSCP-003 Rev.01	2 december 2025	Första lanseringen av SSCP.	Ja Valideringsspråk: Engelska ☐ Nej (endast tillämpligt för klass IIa eller vissa IIb implanterbara enheter där SSCP ännu inte har provtagits för validering av NB)

1. Enhetsidentifiering och allmän information

1.1. Enhetshandelsnamn som omfattas av detta SSCP:

Produktens handelsnamn

Angel® Catheter

Katalognummer

Angel® Catheter erbjuds i en storlek som anges med katalognummer: AC3930A

1.2. Tillverkarens namn och adress:

Tillverkarens namn

Mermaid Medical A/S

Tillverkarens adress

Frydensbergvej 25

DK-3660 Stenløse

Danmark

Webbplats

<https://www.mermaidmedical.com/>

1.3. Tillverkarens enskilda registreringsnummer (SRN):

DK-MF-000033308



Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

1.4. Grundläggande UDI-DI:

5711055ACPX

1.5. Beskrivning av medicintekniska nomenklaturer / text:

I enlighet med den förklarande noten till MDR-kodernas vägledning, MDCG 2019-14, identifierades följande MDR-koder för Angel® Catheter :

- MDN 1203 - Icke-aktiva, icke-implanterbara styrkatetrar, ballongkatetrar, ledare, introducer, filter och relaterade verktyg
- MDS 1005 - Enheter i sterilt tillstånd
- MDT 2008 - Enheter tillverkade i renrum och tillhörande kontrollerade miljöer
- MDT 2011 - Enheter som kräver förpackning, inklusive märkning

Ytterligare medicinteknisk nomenklatur som tillämpas på Angel® Catheter finns i tabellen nedan:

Europeiska medicintekniska nomenklaturnumret (EMDN)	C01050101: VENA CAVA-FILTER, HÅMTABARA
Global Nomenklaturkod för medicintekniska produkter (GMDN)	41587: Vena cava-filter, tillfälligt/permanent
Universellt nomenklatorsystem för medicintekniska produkter (UMDNS)	11718
FN:s standardkod för produkter och tjänster (UNSPSC)	42203414
Harmoniserad systemkod (HS)	90189099

1.6. Enhetsklass:

Enligt EU:s MDR 2017/745, artikel 51, bilaga VIII, regel 7, klassificeras Angel® Catheter som en klass III-enhet.

Angel® Catheter är kirurgiskt invasiv och avsedd för korttidsanvändning (upp till 30 dagar). Enheten är specifikt avsedd att förebygga en defekt i det centrala cirkulationssystemet genom direktkontakt inom vena cava för att förhindra embolisering av betydande lungemboli, är avsedd att administrera läkemedel vid behov via den centrala venösa kateterfunktionen och är avsedd att användas i direkt kontakt med det centrala cirkulationssystemet.

1.7. Är då det första certifikatet (CE) utfärdades för enheten:

CE-certifikat nummer 573203 tilldelades av BSI i maj 2012. Certifikatet gick ut maj 2022.

1.8. Auktoriserad representant om tillämpligt; namn och SRN:

En auktoriserad representant är inte relevant eftersom tillverkaren, Mermaid Medical A/S, har en registrerad verksamhet i Danmark, som är en del av Europeiska unionen.

1.9. NB:s namn (NB:n som validerar SSCP) och NB:s enda identifikationsnummer:

Anmäld myndighet

BSI Group, Nederländerna B.V.

NB:s enda identifikationsnummer

2797

2. Avsedd användning av enheten

2.1. Avsett syfte:

Angel® Catheter är avsedd att kombinera funktionerna hos ett inferior vena cava-filter (IVC-filter) och en fler-lumen central venkateter (CVC).

Angel® Kateterns huvudsakliga funktion som filter i vena cava inferior är att förebygga lungemboli (PE). Enheten innehåller en central venkateter (CVC) med flera lumen för att ge tillgång till det centrala venösa systemet.

Angel® Catheter är avsedd för kortvarig (mindre än 30 dagar) vaskulär åtkomst via lårvenen.



Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

2.2. Indikation(er) och målpopulation(er):

Indikationer för insättning av IVC-filter med Angel® Katetern:

- Pulmonell tromboembolism när antikoagulantia är kontraindicerade;
- Misslyckande av antikoagulantia vid tromboembolisk sjukdom;
- Akutbehandling efter massiv lungemboli där förväntade fördelar med konventionell terapi minskar; och/eller
- Kritiskt sjuka patienter med hög risk för lungemboli som inte får medicinsk tromboprophylax på grund av antingen ökad blödningsrisk, aktiv blödning eller heparininducerad trombocytopeni.

Indikationer för användning av Angel® Catheter CVC:

- Administrering av näringsvätskor;
- Blodprovtagning/infusion;
- Venös trycksövervakning; och/eller
- Infusion av flera vätskor, terapeutiska medel.

Målpopulationer

Vuxna som omfattas av indikationerna.

2.3. Kontraindikationer:

- Gravida patienter vid fluoroskopi kan utsätta fostret för fara. Risker och fördelar bör noggrant bedömas.
- Patienter med en känd IVC med en diameter på >30 mm (megacava).
- Patienter med känd IVC med en diameter på <15 mm.
- Patienter med risk för septisk emboli.
- Denna enhet innehåller en Nitinollegering, bestående av nickel och titan. Patienter med kända känsligheter för dessa metaller kan drabbas av en allergisk reaktion. Patienter bör rådgöra med sin vårdgivare innan implantation för eventuell allergi/överkänslighet mot dessa material.

3. Enhetsbeskrivning

3.1. Beskrivning av enheten:

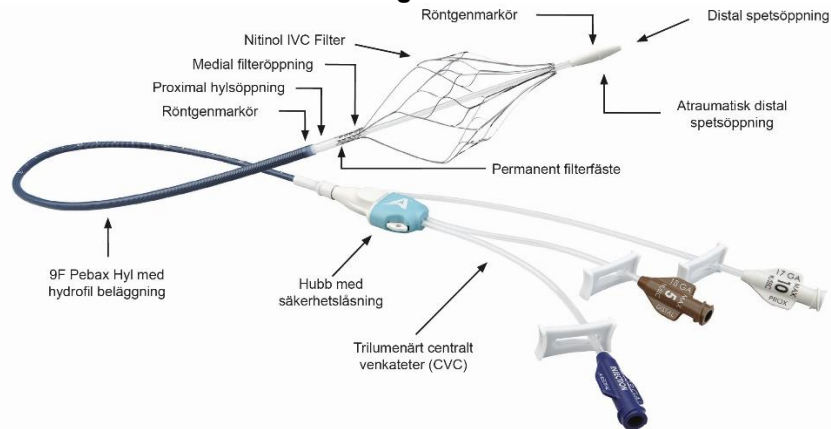
Angel® Catheter kombinerar funktionerna av ett inferior vena cava (IVC)-filter och en central venös kateter (CVC) med flera lumen. Enheten är utformad för att placeras i vena cava inferior, via lårvenen (vena femoralis), för att förebygga lungemboli (PE) och för att få tillgång till det centrala venösa systemet. Det koniska, självexpanderande Nitinolfiltret har breda proximala öppningar som möjliggör upptagning av proppar i filterets distala ände. Filtret är 50 mm långt vid sin maximala utvidgade/obegränsade diameter på 30 mm. Filtret är inte förankrat i vena cava-väggen med krokar; i stället är filtret permanent fäst vid fler-lumen-katetern för att säkerställa stabil position. Den distala änden av filtret flyter fritt på den centrala venkatetern så att filtret kan expandera till vena cava-diametern.

Kateterelementet i Angel® Catheter består av en 30 cm lång (användbar längd), 9F hölje. Det är utformat för att begränsa IVC-filtret i ett oexpanderat tillstånd för leverans till IVC och för att fungera som hölje för återtagning av IVC-filtret. Höljet innehåller spiralförstärkning för ökad flexibilitet. Den andra komponenten i kateterelementet är en central venkateter med flera lumen som levererar filtret till dess avsedda plats och förblir permanent fäst vid IVC-filtret; Den ger också 3-lumentillgång till det centrala venösa systemet för att administrera näringsvätskor, ta prover eller ge blod, infusera flera vätskor och terapeutiska medel samt övervaka venöst tryck. Den centrala venkatetern med flera lumen har en stor central lumen som används för placering via en 0,035" ledare. Det finns en mindre lumen, med en distal öppning i den proximala delen av filtret. Dessutom fungerar det ringformade utrymmet mellan den centrala venösa katetern med flera lumen och den yttre höljet som den tredje lumen för tillförsel av vätskor och/eller terapeutiska medel som behövs för behandling av kritiskt sjuka försökspersoner.

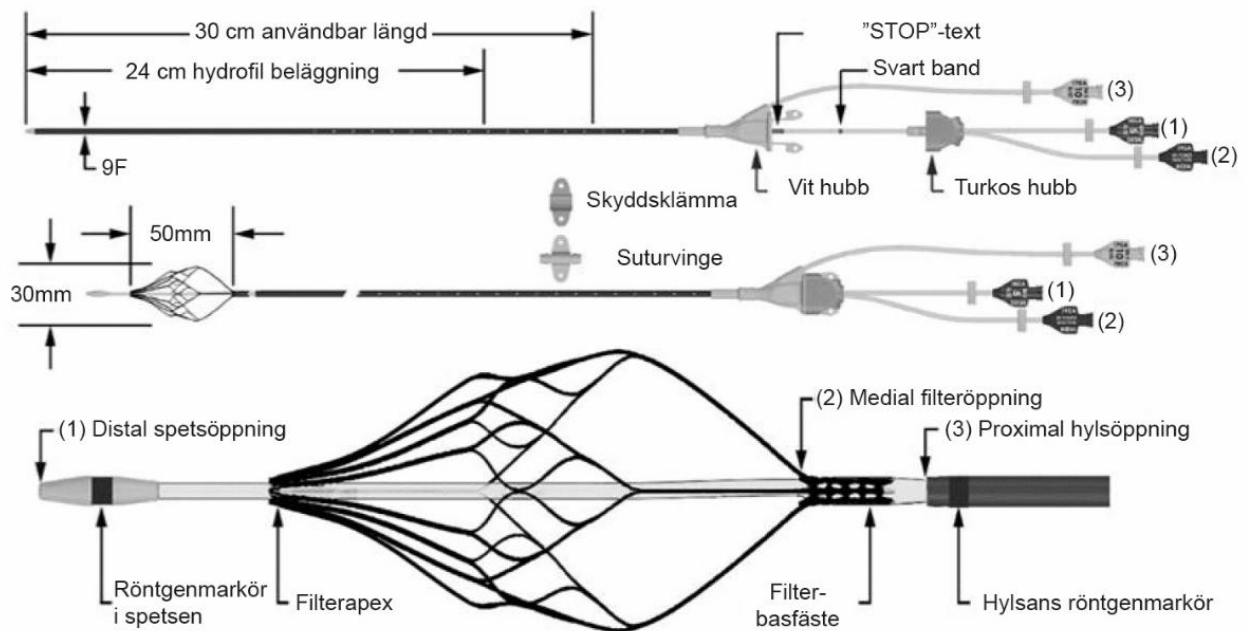
Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

De fler-lumen kateter- och höljeanslutningarna är standardanslutningar för Luer-anslutningar, kompatibla med nuvarande tryckövervakningsutrustning och andra tillbehör på intensivvårdsavdelningen. Det yttre höljet på Angel® Catheter har 1 cm-djupmarkörer som visar hur djupt katetern har förts in i patienten. Angel® Catheter är belagd med en hydrofil beläggning som appliceras på ytterdiametern. Angel® Catheter är avsedd att vara en tillfällig anordning (som sitter kvar i mindre än 30 dagar).

Foto av Angel® Catheter.



Designöversikt av Angel® Catheter.

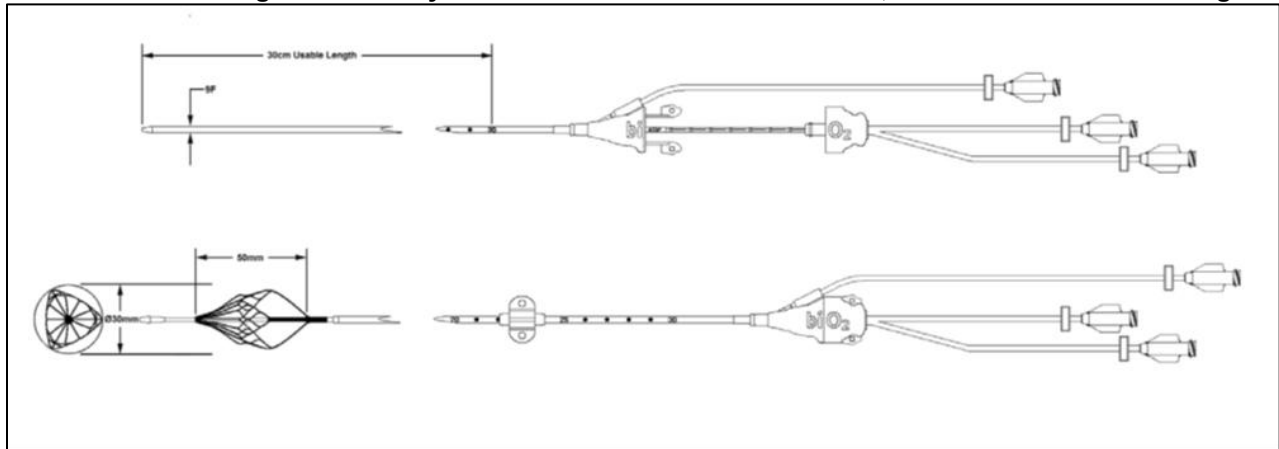


Katetertvårsnitt

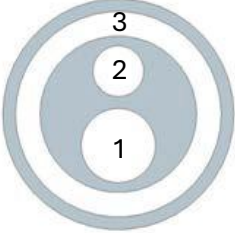
- (1) Distale spidsöppning (Brun)
- (2) Mediale filteröppning (Blå)
- (3) Proximale sheathöppning (Hvid)

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Angel® Kateterns-filter begränsat i den yttre skivan för leverans av enheten, liksom den utökade konfigurationen.



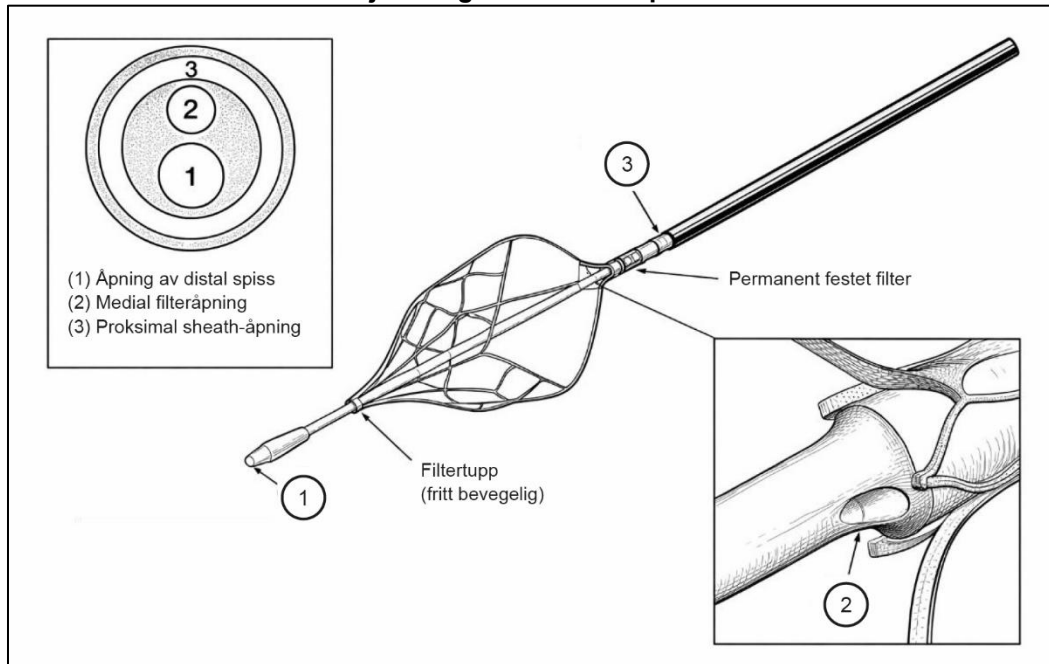
Tvärsnitt av Angel® Catheter inklusive lumeninformation.

Föreslagen användning av lumen			
Katetertvärsnitt:			
			
Lumen/Port-beskrivning	Föreslagen användning	Flödes hastighet* (ml/min)	Ekvivalent gauge
(1) Distal spetsport	Blodprovtagning/-leverans, administrering av näringsvätskor och terapeutiska medel, alla situationer som kräver högre flöde, övervakning av centralventryck (CVP) och som en 0,035" ledare-lumen.	27	18
(2) Medial filterport	CVP-övervakning, leverans av terapeutiska medel	8	19
(3) Proximala höljeporten	Blodprovtagning/infusion, administrering av terapeutiska medel, alla situationer som kräver högre flödes hastighet, CVP-övervakning.	38	17

*Lumenflöden mätta enligt ISO 10555-3, med 22°C±2°C dejoniserat vatten och en höjd på 1 m.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Detalj av Angel® kateterns på distal.

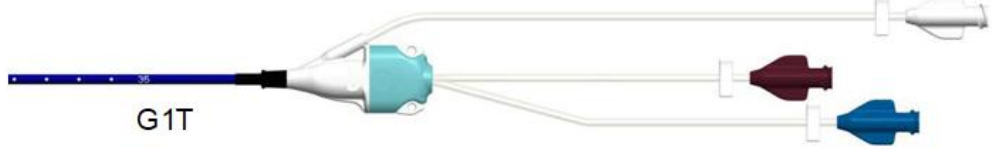


3.2. En referens till tidigare generation(er)/varianter, samt en beskrivning av skillnaderna:

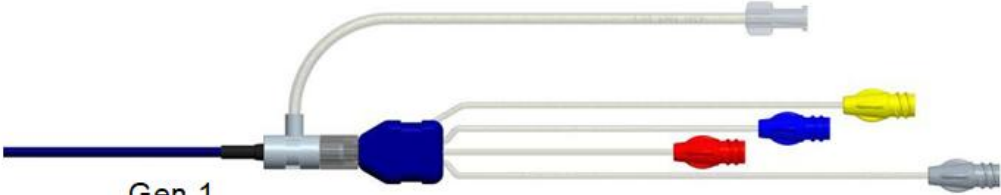
Den ursprungliga GEN1 Angel® Catheter utvecklades 2009. Den version som finns på marknaden nu är andra generationen av enheten, G1T, utvecklad 2012. De modifieringar som gjordes på GEN1 innefattade följande design- och processrelaterade förbättringar:

- Ergonomisk kateternavdesign,
- minska antalet lumen från fem till tre,
- övergjutna kateterluers,
- Minskade den användbara längden från 35 cm till 30 cm,
- Överformad katetertipp med positiv stopp,
- töjningsavlastningsmaterialet ändrades från polyolefin till silikon; och
- Infusionsporthålsarray borttagen.

Förbättringarna av designen drevs av resultat från designverifiering, testning och klinisk återkoppling som erhöles under GEN1 Angel® Catheter först-på-människa-studien. En sammanfattning av likheterna mellan de två generationerna presenteras nedan.

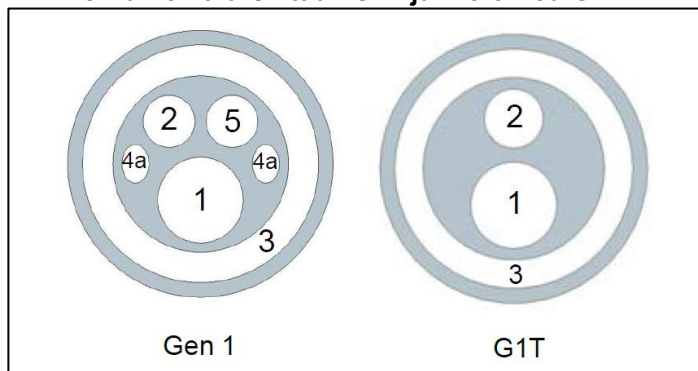
	Version	Modell	Datum (MM-YYYY)
Nutid	 G1T	G1T	04-2012

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

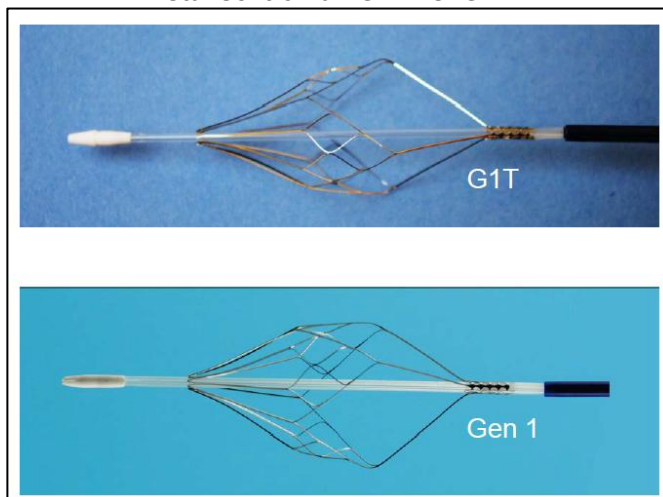
Tidigare	 Gen 1	GEN1	09-2009
Tekniska egenskaper		Utvärdering	
Teknik		Liknande	
Design och dimensioner		Liknande	
Används under samma användningsförhållanden		Samma	
Funktionsprinciper		Samma	
Totala tekniska egenskaper		Liknande	
Biologiska egenskaper			
Material i kontakt med användaren		Liknande	
Kontaktens varaktighet		Samma	
Kroppsställen i kontakt med material		Samma	
Totala biologiska egenskaper		Liknande	
Kliniska egenskaper			
Avsedd användning		Samma	
Medicinsk indikation		Samma	
Används på samma sätt		Samma	
Målgrupp		Samma	
Användare		Samma	
Kroppsplats		Samma	
Totala kliniska egenskaper		Samma	
Sammanfattning			
Bedömning av tekniska, biologiska och kliniska egenskaper bekräftar att design- och processändringarna inte förändrade det avsedda syftet, indikationerna eller påståendena, och inte hade någon negativ inverkan på produktens säkerhet eller prestanda.			

En visuell jämförelse av generationerna av Angel® Catheter finns nedan.

Fler-lumen tvärsnitt av G1T jämfört med GEN1.



Distal sektion av G1T vs. GEN1.



3.3. Beskrivning av eventuella tillbehör som är avsedda att användas i kombination med enheten:

Inga tillbehör är förpackade och säljs med Angel® Catheter. Multi-lumen-katetern och höljeanslutningarna är standardluer-kopplingar, kompatibla med nuvarande ICU-tryckövervakningsutrustning och andra tillbehör som kan



Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

användas med Angel® Catheter. Distal Tip Port och Proximal Sheath Port kan användas för kraftinjektion av kontrastmedel. Padtryck på luers anger maximala effektinsprutningshastigheter.

Percutaneous Access Kit, AK9035A är kompatibel med Angel® Catheter. Kitet innehåller tillbehör som behövs för perkutan placering av en kateter och finns att köpa separat.

3.4. Beskrivning av andra enheter och produkter avsedda att användas i kombination med enheten:

Angel® Catheter är avsedd att kopplas till andra enheter för övervakning/service av enheten. Anslutningarna är färgkodade och märkta med sina respektive funktioner och är standardanslutningar för hon-Luer som ofta används i medicinska tillämpningar.

Ansluten utrustning (av tredje part)

Ansluten utrustning kan inkludera intensivvårdsutrustning, ultraljud, effektinjektor, kontrastvena cavagram, röntgen.

Nödvändiga förnödenheter (av tredje part)

Nödvändiga tillbehör kan inkludera mössa, mask, steril rock, sterila handskar, helkroppsdraperi, BIOPATCH, Tegaderm och tillfälligt/permanent IVC-filter.

4. Risker och varningar

4.1. Kvarvarande risker och oönskade effekter:

Biverkningarna nämns i IFU. Kliniska data för Angel® Catheter tillhandahålls i den kliniska utvärderingsrapporten och jämförs med litteratordata från metaanalyser och kliniska studier av liknande enheter. De förekomster som hittats för Angel® Catheter ligger inom intervallet eller ännu lägre jämfört med litteratordata från metaanalyser och kliniska studier av konkurrerande enheter.

Komplikationer

Riskerna med användning av Angel® Catheter identifierades genom en strukturerad riskanalys. De flesta identifierade risker överensstämmer med kända risker för IVC-filter och centrala venkatetrar.

Det är viktigt att notera att vissa av dessa komplikationer i sällsynta fall kan leda till dödliga utfall, särskilt med tanke på att patientpopulationen är kritiskt sjuk. Deras kliniska tillstånd medför i sig en ökad sannolikhet för biverkningar. Patientsäkerhetsrisker med Angel® Catheter som är av största oro inkluderar (men är inte begränsade till) kateterrelaterad ventrombos, lungembolier och risken för kateterrelaterad blodströmningsinfektion (CRBSI). Data kopplade till dessa risker samlades in i postmarknadsdata. I tabellerna nedan visas relevanta skador av restrisker och deras förekomst beskrivs i klagomålsdata och i publicerad litteratur.

Möjliga komplikationer kopplade till användning av IVCF

Scen	Komplikationer	Definition	Frekvenser i litteraturen	Förekomstfrekvens (TPLC)	Interna klagomål	Angel® Kateters riskstudier
Omedelbar	Insättningsproblem	Ofullständig filteröppning, filterlutning mer än 15 grader från IVC-axeln, felplacering av filtret utanför det avsedda området eller prolaps av filterkomponenterna	5%-23% [84][37]	0,1%	-	1,7%
	Filterfelposition	Placering av filtret utanför vena cava eller utanför rätt och avsedd slutposition	1%-9% [84]	0,2%	-	3,4%
	Luftemboli	Luftemboli i lungartärerna som utvecklas efter filterinsättning	0,2% [84]	-	-	-
	Artärpunktering	Artärpunktion utvecklas efter filterinsättning	0,04% [84]	-	-	-
	Arteriovenös fistel	En onormal koppling, antingen spontan eller kirurgiskt skapad, mellan en artär och en ven	0,02% [84]	-	-	-
	Intim rivning	Dissektion eller ruptur av endotelväggen i IVC.	-	-	-	-

Sida 8 av 32

SSCP Referens #: SSCP-003-SE

Revision #: 01 - Swedish

Utfärdandedatum: 2 december

2025

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Scen	Komplikationer	Definition	Frekvenser i litteraturen	Förekomstfrekvens (TPLC)	Internaklagomål	Angel® Kateterens riskstudier
	Misslyckande i filterexpansion/ofullständig expansion	Att filtret inte expanderar (öppnas) efter utrullning	-	-	-	-
	Smärta	En obehaglig känsla som ofta orsakas av intensiva eller skadliga stimuli	-	0,1%	-	-
	Hämatom	Blodansamling i mjukvävnader som diagnostiseras kliniskt eller genom bilddiagnostik	0,6% [84]	0,01%	-	-
	Blödning/ Större blödning	Dödlig blödning eller blödning som kräver diagnostiska studier, sjukhusvistelse eller behandling av vårdpersonal	-	0,03%	-	0,4%
Tidigt	Infektion	Invasion av en värdorganisms kroppsvävnad av sjukdomsframkallande organismer, deras förökning och värdvävnadens reaktion på dessa organismer och de toxiner de producerar	-	-	-	-
Sent	Filtermigration	Filterets rörelse >2 cm från dess ursprungliga placeringsposition	0-18% [83][84][37]	0,1%	-	1,7%
	Oavsiktlig rörelse	Kateterens rörelse som ett resultat av försökspersonens positionsförändringar och/eller manipulationer av medicinsk personal	-	0,4%	-	0,8%
	Organskada	Trauma eller fel i ett väsentligt system i kroppen	-	0,2%	-	-
	Kavalpenetration eller perforering	Filterkomponenten sträcker sig >3 mm bortom kavalväggen eller in i en angränsande struktur	0-41% [83][84][85]	0,2%	-	-
	Filtertrombos	Blodpropp som har fångats eller bildats i vena cava-filtret	2%-30% [83][85][37]	0,2%	-	0,4%
	Återkommande DVT	Trombos i proximala nedre extremiteter efter filterinsättning	5%-35% [37][82][84]	-	-	11,4%
	PE	Blockering av lungartären eller en av dess grenar. PE beror oftast på en DVT	0,5%-6% [37][82][84]	0,03%	-	0,4%
	Posttrombotiskt syndrom	Posttrombotiskt syndrom i de proximala kärlen i nedre extremiteter som utvecklas efter filterinsättning	15%-40% [84]	-	-	-
	Filterbrott	Filterbrott (Eventuell förlust av ett filters strukturella integritet (dvs. brott eller separation))	2%-10% [83][84]	0,3%	-	1,3%
	Kavalocklusion	Närvaro av en ockluderande trombos i IVC efter filterinsättning	2%-30% [83][84]	0,3%	-	-
	Embolisering	Processen där ett blodkärl eller organ blockeras av en emboli eller annan massa, vilket förhindrar normal blodflöde	0,1% [83][84]	0,03%	-	-
	Död	Den totala och permanenta upphörandet av alla vitala funktioner	0,1% [85][37]	0,01%	-	-
	Blockering av blodflödet	Blockering av normalt blodflöde	-	-	-	-
	Sidokärlsoklusion	Partiell eller fullständig obstruktion av en kollateralven	-	0,3%	-	-
	Fel vid avlägsnande	Oförmåga att hämta filtret	0-10% [37]	0,3%	0,09%	0,80%
	Övrigt		0	0,6%	-	-

Många potentiella komplikationer kan uppstå vid den periprocedurala placeringen av en central venkateter. Ultraljudsvägledning har visat sig minska risken för komplikationer vid alla centrala venkateterställ. Möjliga komplikationer kopplade till användning av CVC inkluderar, men är inte begränsade till, följande:

Möjliga komplikationer kopplade till användning av CVC

Scen	Komplikationer	Definition	Rapporterade frekvenser
Omedelbar	Artärpunktering	Punktion av lårbensartären	0,5-3,7% [57] 4,2-9,3% [58] 0,5-11,0% [62]
	Kateterretention	Katetern fastnar eller är svår att ta bort efter insättning	1,5% [57]

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Scen	Komplikationer	Definition	Rapporterade frekvenser
	Kateterkolonisering	Tillväxt av mikroorganismer, såsom bakterier eller svampar, på kateterns yta	14,2% [61]
	Kateterrelaterad trombos	Bildande av blodproppar (tromber)	21,5-29,0% [57][61] 25,0% [62] 8,5 % (Angel® Catheter kliniska studier)
	Mekaniska komplikationer	Upptäcktes perioperativt och var relaterade till en procedur	17,2% [61]
	Stora mekaniska komplikationer	Komplikationer som kräver en specifik terapeutisk behandling	1,4% [61]
	Behållen ledare	Underlåtenhet att ta bort ledaren efter kateterinsättning, ofta på grund av procedurfel eller distraktion.	0,05–0,1% [57]
Försenad	Centrala venkateterrelaterade blodströmsinfektioner (CLABSI/CRBSI)	Uppstår när bakterier eller andra bakterier kommer in i blodomloppet	15,3 per 1 000 kateterdagar [57] 80–189 per 100 000 patientår [58] 2,0 per 1 000 kateterdagar [59] 1,5% [61]
	Kateterskada	Kateterfraktur och embolisering	0,5-3,0% [57]
	Förlust av funktionalitet hos portar/lumen	Förlust av funktionalitet hos en eller flera kateterportar/lumen för tillförsel och/eller uttag av vätska	14,0-36,0% [97] 8,1 % (Angel® Kateterns kliniska studier)

4.2. Varningar och försiktighetsåtgärder:

Allmänna varningar

- Läs alla varningar, försiktighetsåtgärder och instruktioner innan du använder förpackningen. Underlåtenhet att göra detta kan leda till allvarliga patientskador eller dödsfall.
- Angel® Catheter är ENDAST avsedd för femoral åtkomst. Använd aldrig Angel® Catheter för superior approach (t.ex. jugular, subclavia- eller antecubitalven).
- Använd INTE enheten eller tillbehören efter "Användning före"-datumet.
- Innehållet levereras sterilt. Använd INTE om produktens steriliseringsbarriär eller dess förpackning är skadad.
- Använd INTE om enheten är skadad.
- Angel® Catheter är designad för engångsbruk. Återanvändning av Angel® Catheter innebär risk för korspatientkontaminering eftersom medicintekniska produkter, särskilt de med lång och liten lumen, leder och/eller springor mellan komponenter, är svåra eller omöjliga att rengöra när kroppsvätskor eller vävnader med potentiell pyrogen eller mikrobiell kontaminering har varit i kontakt med medicintekniken under en obestämd tid. Rester av biologiskt material kan främja kontaminering av enheten med pyrogener eller mikroorganismer, vilket kan leda till infektionskomplikationer.
- Omorganisera INTE Angel® Catheter. Efter resterilisation är produktens sterilitet inte garanterad på grund av en obestämd grad av potentiell pyrogen eller mikrobiell kontaminering som kan leda till infektionskomplikationer. Rengöring, återbearbetning och/eller omföring av den nuvarande medicintekniska apparaten ökar sannolikheten att enheten ska gå sönder på grund av potentiella negativa effekter på komponenter som påverkas av termiska och/eller mekaniska förändringar.

Varningar för kateterplacering

- Skär inte av eller ändra katetern på något sätt. Detta kommer att äventyra Angel® Kateterns integritet och funktionalitet®.



Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

- Dra INTE tillbaka ledareen i nålen eftersom detta kan leda till att ledareen går isär. Nålen bör tas bort först.
- Se till att filtret har kollapsats innan det tas bort från förpackningen. Om man inte gör det kan det leda till skador på katetern och/eller filtret.
- Vårdgivaren måste vara medveten om eventuell luftemboli kopplad till att lämna öppna nålar eller katetrar i centrala venösa punktionsställen eller som en följd av oavsiktliga avkopplingar. För att minska risken för avkopplingar, använd endast ordentligt åtdragna Luer-anslutningar med denna enhet. Följ sjukhusets protokoll för att skydda mot luftemboli vid all kateterunderhåll.
- Underlåtenhet att vidga åtkomststället kan leda till svårigheter med kateterplacering som kan leda till skador på katetern och/eller filtret.
- Använd INTE överdriven kraft när du för fram dilatatorn.
- Använd INTE överdriven kraft när du placerar Angel® Catheter.
- Använd INTE överdriven kraft när du använder filtret.
- Vrid INTE åt eller vrid enheten.
 - Applicera INTE relativt vridmoment mellan kateterns inre (multi-lumen-enhet) och yttre (hölje-enheten). Att applicera relativt vridmoment mellan kateterns inre (fler-lumen-enhet) och yttre (hölje-enhet) medan filtret är begränsat, kan få filtret att vrida sig om sin centrala axel, vilket kan leda till skador på katetern och/eller filtret.
 - Applicera INTE vridmoment på den inre (multi-lumen-enheten) efter att filtret har aktiverats. Tillämpande av vridmoment på den inre (multi-lumen-enheten), medan filtret är utplacerat i vena cava, kan få filtret att vrida sig om sin centrala axel, vilket kan leda till skador på filtret och/eller skada eller irritation på vena cava-slemhinna.
- Felaktig fastsättning av Angel® Catheter till patienten kan leda till att filtret flyttas inom vena cava.
- Efter filterplacering kan varje kateteriseringsprocedur som kräver passage av en enhet genom filtret hindras och/eller äventyra filterintegriteten.
- Underlåtenhet att säkerställa patency i kateterlumen före kraftinjektion kan leda till kateterfel.
- Underlåtenhet att värma kontrastmediet till kroppstemperatur före kraftinjektion kan leda till kateterfel.
- Användning av lumen som inte är indicerade för eller överskrider angivna maximala lumenflöden för effektinjektion av kontrastmedel kan leda till kateterfel.
- Överskridande av maximalt insprutningstryck på 300 psi kan leda till kateterfel.

Varningar för kateterborttagning

- Hämta INTE filtret om betydande mängd tromber (mer än 25 % av filtervolymen) observeras utan att försöka mildra med kliniskt acceptabla metoder.
- Filterfrakturer är en känd komplikation vid vena cava-filter. Det har rapporterats om allvarliga lung- och hjärtkomplikationer med vena cava-filter som kräver att fragmentet tas ut med endovaskulära och/eller kirurgiska tekniker.
- Uttag av filtret med en filterfraktur närvarande kan leda till komplikationer som kräver kirurgiskt ingrepp för att ta bort Angel® Catheter.
- Använd INTE överdriven kraft när du fäller filtret in i det yttre höljet.
- Ta INTE helt ut Angel® Catheter från patienten innan filtret kollapsar.
- Att hålla BÅDE den inre katetern och den VITA yttre hölje-hubben är viktigt för att förhindra eventuell omanvändning av filtret vid borttagning.
- Använd INTE överdriven kraft när du tar ut Angel® Catheter från patienten.
- Efter användning kan Angel® Catheter vara en potentiell biologisk fara. Hantera och avskaffa i enlighet med erkänd medicinsk praxis och tillämpliga lagar och föreskrifter.

Allmänna försiktighetsåtgärder

- Denna produkt är avsedd för användning av vårdgivare utbildade och erfarna inom diagnostiska och/eller interventionella tekniker.
- Använd INTE aceton eller alkohol på Angel® Catheter. Låt alltid alkohol och aceton torka helt innan du applicerar förbandet.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

- Förvara på en sval, mörk och torr plats.
- Utsätt INTE Angel® Catheter för organiska lösningsmedel.
- Säkerheten och effektiviteten hos denna enhet har INTE fastställts för gravida patienter.
- Säkerheten och effektiviteten hos denna enhet har INTE fastställts för placering av suprarenal.
- Procedurer eller aktiviteter som leder till förändringar i intraabdominalt tryck kan påverka filtrets integritet eller stabilitet.
- Hos patienter med fortsatt risk för lungemboli bör patienterna återgå till antitrombotisk behandling så snart det bedöms säkert.
- Om starkt motstånd möts under något skede av ingreppet, avbryt ingreppet och fastställ orsaken innan du fortsätter. Det är vårdgivarens ansvar att använda sitt omdöme, baserat på patientsäkerhet och klinisk erfarenhet, avseende acceptabiliteten av eventuellt motstånd och om man ska fortsätta.

Försiktighetsåtgärder vid insättning av kateter

- Använd maximala sterila barriäråtgärder, inklusive mössa, mask, steril rock, sterila handskar och helkroppsdrapering vid insättning av enheten.
- Var försiktig när du hanterar och sätter in katetern för att förhindra klämning, krossning eller böjning. Denna typ av skada kan förhindra att enheten fungerar korrekt.
- Anatomiska variationer vid vänster åtkomst och/eller patienter med högre BMI kan komplicera insättning och utplacering av filtret, och kan även kräva justeringar efter placering för att vara korrekt placerad i IVC.
- Om ultraljudsvägledning finns tillgänglig rekommenderas användning eftersom det kan öka sannolikheten för framgång med intravenös (IV) åtkomst. Ultraljudsvägledning krävs dock inte för insättning av Angel® Catheter.
- Om motstånd uppstår under en femoral åtkomst, tvinga inte ledare. Ledtråden får aldrig flyttas fram eller dras tillbaka när motstånd möts. Fastställ orsaken till motståndet och vidta lämpliga åtgärder innan du fortsätter.
- Se till att katetern är torr innan suturvingen placeras för att ge ett säkert grepp mellan katetern och suturvingen. Suturen ska placeras mellan 24 cm-markeringen och töjningsavlastningen. Placering av suturvingen på den hydrofila beläggningen, vid eller under 24 cm djupmarkören, kan leda till kateterglidning.
- Hos oroliga patienter, använd sjukhusprotokoll för att förhindra oavsiktlig återtagning eller borttagning av enheten.
- Underhåll åtkomstplatsen regelbundet med aseptisk teknik enligt sjukhusets protokoll.
- Behåll kateterens lumen enligt sjukhusets protokoll. Det rekommenderas att kateterlumen spolats minst var 8–12:e timme eller att man får en kontinuerlig infusion för att hålla venen öppen (KVO).
- Se till att slide-klämman på kateterförlängningslinjen är urkopplad innan injicering.
- Avbryt kraftinjektioner om kateterdeformation observeras eller om kateterens lumen har utsatts för maximalt tio (10) kraftinjektioner.

Försiktighetsåtgärder för borttagning av kateter

För att minimera risken att av misstag skära av katetern, använd INTE sax för att ta bort förbandet.

4.3. Andra relevanta säkerhetsaspekter, inklusive en sammanfattning av alla FSQA, inklusive FSN:

Denna anordning har aldrig återkallats på någon marknad, och ingen fältsäkerhetsåtgärd har inletts. Inga CAPA-åtgärder har initierats för Angel® Kateternheten ® på grund av enhetens säkerhet eller prestanda. Den allvarliga incidenten för Angel® Catheter är 0,09 %, en risknivå som registreras inom den fastställda toleransgränsen.

5. Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter marknadsutsläpp (PMCF)

5.1. Sammanfattning av kliniska data relaterade till motsvarande enhet:

Den enhet som föreslås likna Angel® Catheter är OPTASE™ Retrieable Vena Cava Filter (Cordis), eftersom den är avsedd att användas för samma indikationer och patientpopulation, med samma design, konstruktion och material. Optase-filtret™ nämndes kort vid namn i flera SOTA-artiklar utan att ge några väsentliga detaljer eller ytterligare insikter utöver dess erkännande.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Frekvens av komplikationer rapporterade med potentiellt återtagbara enheter [100]

Komplikation	Optease-filter™ %	® Angel® Katetern %	Minskning av komplikation jämfört med Optree-filter™ %
Fraktur	8,4	1,3	84,5
Migration	24,3	1,7	93,0
Embolisering av lemmar	1,9	0	100,0
Lutning	5,6	0	100,0
IVC-penetration	1,9	0	100,0
VTE/PE	0,9	0,4	55,6
IVC-trombos	6,5	0,4	93,8
Placeringsproblem	30,8	5,9	80,8
Övrigt	19,6	12,6	35,7

Tabellen ovan ger en detaljerad jämförelse av frekvensen av komplikationer kopplade till det liknande Optease-filtret™ och Angel® Catheter [100]. I genomsnitt är Optease-filtrets™ komplikationsfrekvens 15,6 gånger högre (relativa värden varierar från 1,6 till 56 gånger högre) än Angel® Catheter .

Optease-filtret™ kräver noggrann uppföljning och snabb uttagning för att förebygga komplikationer [102]. Studier av Angel® Catheter visar dess tillförlitlighet och lägre riskprofil, särskilt för patienter som behöver långvarig venös åtkomst. Angel® Katetern-IVC-filtret® är permanent fäst vid katetern, så borttagning av den centrala venösa katetern (CVC) kräver att filtret tas bort, vilket minskar sannolikheten att filtret stannar kvar efter utskrivning. I kontrast saknar vanliga icke-tetherade IVC-filter, såsom Optease-filtret™, yttre synlighet och kan endast upptäckas genom avbildning. Dessa filter placeras vanligtvis medan patienten är inlagd och tas bort vid ett uppföljningsbesök på ett sjukhus eller en öppenvårdsklinik, ofta veckor eller månader senare. Vissa patienter kan dock inte återvända för sin uppföljning, vilket gör att filtret stannar kvar längre än den rekommenderade varaktigheten eller till och med på obestämd tid. I jämförelse är det mycket mindre sannolikt att en patient lämnar sjukhuset med en CVC fortfarande på plats, eftersom katetern är synlig utåt och potentiellt obekvämt på grund av dess exponerade nav och luers vid lårbensåtkomststället. Dessutom, för att minimera infektionsrisker, kräver de flesta sjukhusprotokoll att CVC:er, särskilt lårbensinfektioner, tas bort före utskrivning.

Även om båda enheterna är effektiva i sina respektive tillämpningar, visar Angel® Catheter en säkrare profil med färre komplikationer och högre tillförlitlighet. Optease-filtret™, även om det är effektivt, kräver avancerade tekniker för återtagning och noggrann övervakning för att minska långsiktiga risker.

5.2. Sammanfattning av kliniska data från genomförda undersökningar av enheten före CE-märkningen:

En omfattande utvärdering genomfördes av 254 Angel® Katetern-enheter, vilket motsvarar 23 % av den totala försäljningen (1 087). Dessa kliniska studier sträckte sig över en sjuårsperiod, från 2012 till 2019, och involverade 41 platser i 5 länder, vilket visade på ett brett och varierat testområde. De fem studierna visade att 9 % (23) av filtren effektivt fångade upp tromber och därmed förhindrade potentiellt livshotande PE. Datan ger betydande stöd för dess tillförlitlighet i att minska PE-risker, vilket bekräftar dess kliniska värde och bidrag till patientsäkerhet. Majoriteten av dessa funktionsfel var kopplade till förlust av funktionalitet hos en eller flera kateterportar/lumen för leverans och/eller uttag av vätskor. Partiell eller fullständig ocklusion av kateterlumen som ett resultat av bildandet av fibrinskidor eller svans är ett förväntat fysiologiskt svar på centrala venösa katetrar. Det fanns ingen indikation på någon oförutsedd negativ effekteffekt (UADE) baserat på de kliniska data som tillhandahållits.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Kliniska studiedata för Angel® Katetern

Studier Namn	NCT-nummer	Studietyp	År(er)	Platser (antal)	Läge	Försökspersoner	Ligg tid	Avvärdad PE	Komplikationer	Bedömningsgrad
FIM-studie (pilot)	NCT01403090	Prospektiv [Interventionell]	2012	2	CO	8	~4 (2-6)	1 (13%)	0	87,5%
Tidigt Genomförbarhetsstudie	NCT01847196	Prospektiv [Interventionell]	2013-2014	4	USA	5	~5 (1-10)	1 (20%)	2 (40%)	87,5%
Avgörande Studier	NCT02186223	Prospektiv [Interventionell]	2015	26	USA	163	~7 (1-22)	14 (9%)	20 (12%)	87,5%
Efter marknadsintroduktionen Registerstudie	NCT02917135	Observationsinriktad [Patientregister]	2013-2014	8	DE, GB, IT	60	~7 (1-14)	2 (3%)	2 (3%)	80,0%
Cederträdet Sinai	NA	Retrospektiv [fallserie]	2017-2019	1	USA	18	~6 (1-19)	5 (28%)	1 (6%)	100,0%
5 studier utförda på Angel® Katetern			2012-2019	41	5 länder	254	~6 dagar (1-22 dagar)	23 (9%)	25 (10%)	Hög kvalitet (89%)

Förstahandsprövning (pilot) klinisk prövning

En förstahandsprövning (pilot) genomfördes vid två stora akademiska medicinska centra i Medellín, Colombia. Rekryteringen startade i december 2011 och avslutades i mars 2012. Åtta kritiskt sjuka patienter på intensivvårdsavdelningen inkluderades i denna studie. Den huvudsakliga diagnosen för inläggning på intensivvårdsavdelningen var trauma hos 7 patienter (87 %) och subaraknoidalblödning hos en patient (13 %). Sex av traumapatienterna hade flera benfrakturer och buktrauma och en hade en traumatisk hjärnskada. Vid insättningen av enheten hade tre patienter pågående blödningar och en hade en lungemboli. Angel® Catheter placerades via lårvenen med ultraljudsvägledning i 5/8 (62,4 %) och avancerade till infrarenal IVC utan fluoroskopisk styrning. Denna studie bekräftade hur enkelt det är att placera Angel® Catheter, med eller utan ultraljudsstyrning, i IVC via lårvenen. Hos en av patienterna fångade filtret en stor venös propp och förhindrade PE. Den genomsnittliga tiden före uttag var 4 dagar ($\pm 1,6$). Hos alla patienter sattes apparaterna in och togs ut utan komplikationer. Ingen diagnos av ny lungemboli, större blödning eller blodkateterrelaterad infektion ställdes hos någon av patienterna. Denna pilotstudie stödjer säkerheten för Angel® Catheter.

Tidigt genomförbart kliniskt försök

Angel® Catheter Early Feasibility Clinical Study var en enkelarm, multicenter, fas I (tidig genomförbarhet) studie för att få initiala insikter om säkerheten med Angel® Catheter. Deltagarna följdes dagligen under sjukhusvistelsen fram till en vecka efter borttagning av Angel® Catheter eller fram till sjukhusutskrivning, beroende på vad som inträffade först. Denna tidiga genomförbarhetsstudie genomfördes på fyra (4) amerikanska medicinska center, med potential för upp till sex (6) platser för att placera en eller flera Angel® Kateterns. Försökspersonscreening inleddes i november 2013 och avslutades i juni 2014.

Under denna tidiga genomförbarhetsstudie placerades Angel® Catheter i fem (5) kritiskt sjuka försökspersoner med hög risk för VTE-sjukdom OCH som inte fick farmakologisk tromboprophylax. Alla deltagare uppvisade en rad medicinska och kirurgiska tillstånd, inklusive trauma och/eller aktiv eller hög risk för blödning, tillfälliga kontraindikationer för antikoagulation och hade hög risk för lungemboli. Vid tidpunkten för implantatsättningen hade två (2) försökspersoner subaraknoidala och subdurala blödningar, tre (3) traumatiska hjärnskador, tre (3) levertrauma, en (1) ryggmärgsskada, fyra (4) muskuloskeletala frakturer, två (2) hade mjälte- eller njursår och fyra (4) hade andningssvårigheter. Angel® Catheter placerades framgångsrikt i alla fem (5) individer via lårvenen med ultraljudsguidning. Angel® Catheter sattes in som första centrala venkateter hos tre (3) av de fem (5) försökspersonerna, och enligt klinisk indikation användes inga ytterligare CVC:er för dessa tre (3) försökspersoner under deras deltagande i studien. De andra två (2) försökspersonerna hade en CVC på



Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

plats vid insättningen av Angel® Catheter. En togs bort strax efter insättningen av Angel® Catheter men byttes ut tre dagar senare. Den andra låg kvar tills tre dagar efter avlägsnandet. Kateterns slutposition, verifierad av KUB, låg mellan L1 och L3-4 för tre (3) av de fem försökspersonerna och på L1 för de andra två (2). Ompositionering krävdes och utfördes framgångsrikt hos två (2) försökspersoner. Angel® Catheter upprätthölls i genomsnitt 4,1 dagar $\pm$ 3,3 liggtid.

För att bedöma förekomsten av proppar i filtret och omgivande venösa strukturer utfördes pre-borttagningsavbildning på fyra av de fem försökspersonerna före filteruttag. Före borttagning utfördes inte avbildning på en enda försöksperson på grund av oavsiktlig kateterborttagning (ACR). Tre av de fyra filtren var patenterade (inga tecken på fastkilad trombos) och hämtades utan incidenter. Den fjärde hade betydande blodpropp (>25 %) i filtret. Avbildning bekräftade korrekt användning av filtret i infrarenal IVC och avsaknad av IVC-penetration i alla fyra (4) försökspersoner med tillgänglig bilddiagnostik. Borttagning av Angel® Catheter skedde för alla fem (5) försökspersoner utan komplikationer. Tjugoåtta (28) biverkningar (AE) rapporterades hos de fem kritiskt sjuka försökspersonerna. Ingen CRBSI, död, större blödning eller perforation av vena cava inträffade. Två (2) biverkningar, båda migrationsavstånd >2 cm, rapporterades som definitivt relaterade till Angel® Catheter, men ingen av händelserna orsakade klinisk skada. Inga oväntade negativa effekter av enheten (UADE) rapporterades. En flytthändelse ansågs oförutsedd av platsen. Det kvalificerade sig dock inte som en UADE eftersom det inte var allvarligt. Totalt rapporterades sex (6) allvarliga biverkningar (SAE). Två SAE, båda DVT, rapporterades möjligen vara kopplade till Angel® Catheter. Dock bekräftade kärnlaboratoriet att en fibrinhölje fanns vid kateteruttaget. Fibrinskiddebildning är en väldokumenterad fysiologisk reaktion som sker mellan katetern, venväggen och blodets element. De återstående fyra SAE:erna var kopplade till en annan samtidig sjukdom eller skada, eller en utveckling därav, för vilken försökspersonen lades in på sjukhus.

Sammanfattningsvis placerades Angel® Catheter under den tidiga genomförbarhetsstudien® hos fem (5) kritiskt sjuka försökspersoner med hög risk för VTE-sjukdom OCH som inte fick farmakologisk tromboprophylax. Leveransen och borttagningen av Angel® Catheter var framgångsrik i samtliga fem fall. Underhållet var framgångsrikt i tre av de fem fallen. Hos en försöksperson beskrevs inga komplikationer efter den oavsiktliga självborttagningen av enheten. Det fanns inga biverkningar kopplade till någon av leveransen eller borttagningen av Angel® Catheter. Det observerades inga oväntade negativa effekter av enheten. Rörelsen av Angel® Catheter hos två försökspersoner ledde inte till några negativa effekter. Kateterbeläggingsmodifieringar genomfördes för den avgörande undersökningen, vilket förväntas förhindra framtida kateterrörelser. Den observerade utvecklingen av trombos i denna kritiskt sjuka individpopulation som inte var antikoagulerade var inte oväntad, och att tromber fångades av Angel® Catheter antydde att katetern potentiellt kunde förhindra en kliniskt signifikant PE. En mindre lungemboli uppstod trots att ett kommersiellt filter fanns kvar efter att Angel® Catheter tagits bort. Denna studie stödde den initiala säkerheten för Angel® Catheter hos försökspersoner med hög risk för VTE-sjukdom OCH som inte fick farmakologisk tromboprophylax, referens Angel® Catheter Early Feasibility Clinical Study Report.

Avgörande klinisk prövning

En amerikansk avgörande klinisk prövning genomfördes under en utvidgning av Early Feasibility Investigational Device Exemption (IDE)-studien. Studien genomfördes för att stödja en planerad FDA 510(k)-ansökan för Angel® Catheter G1T-produkten under olika indikationer för användning och med effektinjektionsklass. En avgörande klinisk studie med titeln "The Angel® Catheter Clinical Trial: Prevention of PE in High-Risk Subjects" genomfördes vid 26 center i USA. Denna prospektiva, multicenterstudie visar att insättning av Angel® Catheter vid sängkanten är säker och att denna enhet är ett effektivt alternativ för att förebygga kliniskt signifikanta lungembolier hos en höriskpopulation av kritiskt sjuka patienter med kontraindikationer mot antikoagulering.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

En enarms, multicenter, prospektiv studie, NCT02186223, genomfördes för att bedöma säkerheten och effektiviteten av Angel® Catheter, en kombinerad central venös kateter och filter för nedre vena cava, för att förebygga kliniskt signifikant PE hos kritiskt sjuka patienter. Den primära effektpunkten var friheten från kliniskt signifikant PE eller dödlig PE vid utskrivningstillfället eller upp till 72 timmar efter borttagning av enheten, beroende på vad som inträffade först. Frihet från kliniskt signifikant PE jämfördes formellt mot ett prestationsmål (PG), vilket baserades på publicerade rapporter från kliniska studier som utvärderade användningen av farmakologisk tromboprofylax hos patienter med hög risk för VTE, samt historiska kontrollstudier som utvärderade risken för VTE och PE hos patienter som inte behandlades med farmakologisk tromboprofylax. Bedömningen av hypoteserna genomfördes på alla individer per protokoll genom att jämföra det ensidiga 95 % konfidensintervallet (KI) för primär slutpunktsfrekvens med PG på 94 % med en statistisk potens på 80 % för att upptäcka en typ I-felnivå (α) på 0,05 (ensidig). Dessutom utvärderades flera sekundära säkerhetsändpunkter med hjälp av beskrivande statistik. Dessa inkluderade akut proximal DVT, kateterrelaterad trombos, kateterrelaterade blodströmsinfektioner (CRBSI), svåra blödningar och avvärjda lungembolier definierade genom att en betydande trombus fångades i IVC-filtret (>25 % av filtervolymen). Den oberoende kommittén för kliniska händelser bedömde alla primära och sekundära slutpunkter samt alla allvarliga biverkningar (SAE). En kliniskt signifikant PE definierades som en högrisk-PE hos försökspersoner med systemisk hypotension eller en intermediär risk PE hos försökspersoner utan hypotension men med högerkammardysfunktion, bekräftat med eko- eller spiraldatortomografi av bröstkorgen, samt med hjärtskada bekräftat av förhöjda nivåer av troponin I eller troponin T. En dödlig lungemboli definierades som oväntad död inom 24 timmar efter den akuta händelsens början. Behandlingsperioden började med insättning av enheten och avslutades 72 timmar efter att den tagits ut eller skrivits ut från sjukhuset, beroende på vad som inträffade först.

Totalt 172 försökspersoner samtycktes vid 20 kliniska platser i USA. Nio försökspersoner genomgick ingen implantatimplantat eftersom deras behörighet ändrades efter screening och före insättning av Angel® Catheter (n=6), eller; det fanns en oförmåga att få lårbensåtkomst (n=3). Enheten placerades framgångsrikt i 163 berättigade försökspersoner [intention-to-treat (ITT)-population], 151 av dessa försökspersoner hade enheten på plats i minst 48 timmar [per protokoll (PP)-population]. Den vanligaste indikationen för placering av apparaten var erkänd kontraindikation mot användning av antikoagulation hos 160/163 (98,2 %) av deltagarna.

Indikationer för insättning av Angel® Katetern		
Deltagarnas egenskaper	ITT-population (N=163)	PP-population (N=151)
Försökspersonen har erkända kontraindikationer mot standard farmakologisk tromboprofylax, inklusive	98,2% (160/163)	98,0% (148/151)
Aktiv blödning eller hög risk för blödning	95,6% (153/160)	95,3% (141/148)
Överkänslighet för farmakologisk tromboprofylax	0,0% (0/160)	0,0% (0/148)
Historia av svår heparininducerad trombocytopeni	0,0% (0/160)	0,0% (0/148)
Svår trombocytopeni	0,6% (1/160)	0,7% (1/148)
Övrigt	6,9% (11/160)	7,4% (11/148)
Försökspersonen har en bekräftad akut proximal DVT i nedre extremiteten eller en bekräftad akut lungemboli enligt platsdiagnos med erkänd kontraindikation mot antikoagulation	4,9% (8/163)	5,3% (8/151)
Försökspersonen behöver ett tillfälligt avbrott (>24 timmar från senaste dosen) av farmakologisk tromboprofylax för ett kirurgiskt eller medicinskt ingrepp	6,2% (10/162)	6,7% (10/150)
Profylaktisk användning av Angel® Katetern*	98,2% (160/163)	98,0% (148/151)
* Definieras som försökspersoner utan bekräftad pågående PE.		

Medelåldern (±SD) för deltagarna var 44±19 år. Den stora majoriteten av studiepopulationen hade höga riskfaktorer för VTE-händelser och blödningar. Sjuttioåtta procent (78 %) av deltagarna behövde mekanisk ventilation, 24,5 % krävde vasopressorer och 72 % hade ytterligare en central venkateter innan implantatet sattes in. Aktiv blödning förekom hos 67/163 (41 %), hos de flesta av dessa försökspersoner, 56/67 (83,6 %), rapporterades blödningens

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

svårighetsgrad som allvarlig. Totalt lades 151/163 (92,6 %) av deltagarna in på intensivvårdsavdelningen med trauma och traumats allvarlighetsgrad ansågs kritiskt i 92 av 151 (61 %). De övriga icke-traumapatienterna som inskrivits klassificerades som 2/163 (1,2 %) kirurgiska, 6/163 (3,7 %) medicinska och 4/163 (2,5 %) neurologiska. Medelvärde för skadans svårighetsgrad (ISS) var 27,38.

Intentionens grundläggande egenskaper		
Deltagarnas egenskaper	ITT-population (N=163)	PP-population (N=151)
Ålder (år) (Mean±SD)	44,07±18,66	44,46±18,56
Manligt kön	74,8% (122/163)	74,2% (112/151)
Kroppsmassindex (BMI) (medel±SD (N))	28,23±5,63 (163)	28,46±5,56 (151)
Primär IVA-intagningsdiagnos		
Trauma	92,6% (151/163)	93,4% (141/151)
Kirurgiskt	1,2% (2/163)	0,7% (1/151)
Medicinskt	3,7% (6/163)	3,3% (5/151)
Neurologisk	2,5% (4/163)	2,6% (4/151)
Sammanfattning av traumadiagnoser		
Huvud-/ryggmärgstrauma	85,4% (129/151)	85,1% (120/141)
Huvudblödning	67,5% (102/129)	66,7% (94/120)
Bröstkorg	41,7% (63/151)	40,4% (57/141)
Bakroppen	27,2% (41/151)	25,5% (36/141)
Trauma i nedre extremiteter	35,8% (54/151)	34,0% (48/141)
Mer än ett område påverkas	53,0% (80/151)	51,8% (73/141)
Skadans svårighetsgrad (ISS) för traumaintagning		
Mean±SD (N)	27,68±11,94 (151)	27,38±11,85 (141)
Minimal (1-9)	4,6% (7/151)	5,0% (7/141)
Måttlig (10-15)	7,3% (11/151)	7,1% (10/141)
Allvarlig (16-24)	27,2% (41/151)	27,7% (39/141)
Kritisk (25+)	60,9% (92/151)	60,3% (85/141)

Enheten sattes in på intensivvårdsavdelningen hos 157/163 (96,3 %) patienter och hos alla försökspersoner utan fluoroskopisk vägledning; medeltiden för insättningen var 14,48 ± 12,15 minuter. Ultraljudsvägledning användes hos 159/163 (97,5 %) av deltagarna och inga allvarliga biverkningar rapporterades som ett resultat av implantatsättningen. Ungefär 80 % (130/163) av enheterna placerades i höger lårvenen och de återstående 33 i vänster lårven. Det gjordes 36/159 (22,6 %) ompositioneringar för att uppnå optimal filterposition (filterets spets upp till 3 cm ovanför L1-2 mellankotsutrymmet och upp till 5 cm under). Av dessa ompositioneringar var 28 periprocedurala justeringar och 8 postprocedurala. Ompositioneringsfrekvensen efter procedur var 8/159 (5,03 %). Det fanns inga kliniska följder till följd av kateteromplacering. Den genomsnittliga användningstiden för studieapparatet var 6,79 dagar (intervall 1–22 dagar). Borttagning av enheter gjordes i 143/163 (88 %) av de insatta enheterna. Tolv (8 %) var självavlägsna försökspersoner och de återstående 131 (80,4 %) hämtades enligt protokollet. De återstående tjugo enheterna (12,3 %) togs inte bort eftersom försökspersonerna dog med enheten på plats. Inga av dödsfallen var relaterade till enheten. Enheten återfanns framgångsrikt hos 100 % av patienterna som lämnade studien i varje protokollgrupp. De vanligaste orsakerna till återtagning av apparaten var: kliniskt behov saknades eller att medicinsk tromboprophylax initierades. Ett cavogram före borttagning utfördes på 98,4 % där katetern togs ut enligt protokollet. Den genomsnittliga längden på borttagningsproceduren var 13,7±15,3 minuter.

Frihet från kliniskt signifikant PE och dödlig PE rapporterades för alla försökspersoner (dvs. inga kliniskt signifikanta eller dödliga PE rapporterades hos någon av försökspersonerna enligt CEC). Därmed uppnåddes studiens primära effektivitetsmål. Av de sekundära säkerhetsändpunkterna fanns 30/163; 18,40 % ITT (30/151; 19,87 % PP) akut

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

proximal DVT inklusive 20/163; 12,27 % ITT (20/151; 13,25 % PP) kateterrelaterade DVT:er, 0/163; 0,00 % ITT (0/151; 0,00 % PP) kateterrelaterad blodomloppsinfektion, och 5/163; 3,07 % ITT (4/151; 2,65 % PP) frekvens av större blödningshändelser. Dessutom var den avvärdade PE-satsen 14/163; 8,59 % ITT (14/151; 9,27 % PP). Studieenheter hade inga rapporterade händelser relaterade till filterbrott, migration eller embolisering.

Primära slutpunktsanalyser				
	ITT-population		PP-population	
	Insatta enheter (N=163)	Exakt 95%-KI	Insatta enheter (N=151)	Exakt 95%-KI
Frihet från kliniskt signifikant lungemboli (PE) eller dödlig lungemboli vid utskrivningstillfället eller upp till 72 timmar efter borttagning av enheten*, %(n/N)	100,00% (163/163)	[97,76%,100,00%]	100,00% (151/151)	[97,59%,100,00%]
Frihet från kliniskt signifikant PE, % (n/N)	100,00% (163/163)	[97,76%,100,00%]	100,00% (151/151)	[97,59%,100,00%]
Frihet från dödlig P/E, %(n/N)	100,00% (163/163)	[97,76%,100,00%]	100,00% (151/151)	[97,59%,100,00%]
* De primära slutpunkterna presenteras för PP-populationen, dvs. försökspersoner som (1) har den inneboende Angel® Catheter i minst 48 timmar eller (2) har upplevt kliniskt signifikant PE inom 24–48 timmar efter insättningen av Angel® Catheter.				

Sekundära slutpunkter*, %(n/N)		
	ITT-population (N=163)	PP-population (N=151)
Akut proximal djupventrombos	18,40% (30/163)	19,87% (30/151)
Kateterrelaterad trombos	12,27% (20/163)	13,25% (20/151)
Kateterrelaterade blodomloppsinfektioner	0,00% (0/163)	0,00% (0/151)
Stora blödningshändelser	3,07% (5/163)	2,65% (4/151)
PE avvärdad**	8,59% (14/163)	9,27% (14/151)
* De sekundära slutpunkterna (förutom om lungemboli undviks) rapporteras under uppföljningsperioden från kateterinsättning fram till 72 timmar efter kateterborttagning eller sjukhusutskrivning (beroende på vad som är först).		
** PE avvärdad definieras om en trombus med mer än 25 % filtervolym rapporterades av CORE:s radiologilaboratorium.		

5.3. Sammanfattning av kliniska data från andra källor:

Studie efter marknadsregistret

Post Market Registry Study var en europeisk, observationell, retrospektiv multicenterstudie utformad för att samla information om Angel® Kateterns användbarhet och funktion® i allmän klinisk praxis och var avsedd att besvara specifika frågor om användbarhet och prestanda (dvs. residual risker) för Angel® Catheter vid allmän klinisk användning när den används enligt dess godkända märkning.

Under studiens gång samlades retrospektiva data in om klinisk användning av Angel® Catheter hos totalt sextio (60) patienter vid åtta (8) center i hela Europeiska unionen under en period av sexton (16) månader, från 23 mars 2013 till 1 september 2014. Patientdata samlades in från försöket till att lägga in Angel® Catheter till utskrivning från sjukhuset (46 patienter), död (12 patienter) eller minst 30 dagar efter uttag (2 patienter).

Profylaktisk användning av Angel® Catheter var vanligast med insättning för att förebygga PE hos (51/85 %) patienter med hög risk för PE som inte fick medicinsk tromboprophylax. De övriga (9) patienterna hade diagnostiserad lungemboli vid insättningen av Angel® Catheter, men kunde inte få medicinsk tromboprophylax och löpte hög risk för återkommande PE. Specifikt inkluderade indikationerna för insättning av Angel® Katetern: (39/65 %) patienter med hög risk för lungemboli som inte fick medicinsk tromboprophylax, inklusive (3) med diagnostiserad PE, (6/10 %)

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

patienter med befintlig lungemboli och kontraindikationer för antikoagulation, (3/5 %) kritiskt sjuka patienter som behövde ≥24 timmars avbrott av medicinsk tromboprophylax, och hos de övriga (12/20 %) patienterna var insättningsindikationen kopplad till sjukdomens natur och/eller skador, och inkluderade hjärntrauma, multipelt trauma, stroke, intracerebralt hematoma efter neurokirurgi och djup ventrombos. Även om dessa (12) patienter inte passade in i någon av de specificerade indikationerna, skulle de, enligt forskarens och behandlande läkares bedömning, ändå ha nytta av att lägga ett IVC-filter in. Innan insättning av Angel® Catheter hade patienter (13/21,7 %) diagnostiserad venös tromboembolism (VTE). (9/15 %) av dessa patienter hade diagnostiserad PE, (7/11,7 %) patienter hade diagnostiserad djup venrombos, och (3/5 %) patienter hade diagnostiserad PE och DVT. Vid insättningen av Angel® Catheter hade patienterna (58/96,7 %) antingen tillfälliga eller permanenta kontraindikationer för medicinsk tromboprophylax. Baslinjeegenskaper sammanfattas och indikationerna för placering sammanfattas nedan:

Baslinjeegenskaper hos patientpopulationen.	
Kännetecken	Angel® Katetern
Ålder (år)	44,1 ± 17,9
Manligt kön (%)	39 (65%)
Kroppsmassindex†	26,5 ± 5,8
Sjukhusvistelsens längd (dagar)	34,9±43,3
Huvudutredning på intensivvårdsavdelningen före insättning av Angel® Katetern-- nej (%)	(N = 60)
Allvarlig trauma	33 (55%)
Intracerebral blödning eller stroke	9 (15%)
Venös tromboemboli	9 (15%)
Aktiv blödning	6 (10%)
Burns	1 (1,7%)
Ej rapporterad	2 (3,3%)
Klassificering av svåra trauma	(N = 33)
Huvud- eller hjärnskada	22 (66,7%)
Flera > två långbensfrakturer	10 (30,3%)
Bäckenfraktur	12 (36,4%)
En lång benfraktur	6 (18,2%)
Allvarlig trauma med associerad lungemboli	3 (9,1%)
Thorax- eller buktrauma	2 (6,1%)
Ryggmärgsskada med eller utan förlamning	2 (6,1%)
Klassificering av venös tromboembolisk (VTE) sjukdom	(N=60)
Patienter med VTE-sjukdom före insättning av Angel® Catheter	13 (21,7%)
Akut lungemboli	9 (15%)
Djup ventrombos	7 (11,7%)
Kännetecken	Angel® Katetern
Lungemboli och djup ventrombos¶	3 (5%)
Antikoagulationsanvändning vid insättning av Angel® Katetern	(N = 60)
Tillfälliga kontraindikationerΩ	55 (91,7%)
Permanent kontraindikationerΩ	3 (5%)
Ej kontraindicerat	2 (3,3%)
†Kroppsmassindex beräknades som vikt i kilogram dividerat med kvadraten av höjden i meter.	
& Det finns 17/33 (51,5 %) försökspersoner med svår trauma som faller inom minst två kategorier	
¶ Avser patienter med båda diagnoserna	
Ω Inkluderar patienter med kontraindikationer mot antingen profylaktiska eller terapeutiska doser	

Indikationer för insättning av Angel® katetern	
Indikation för placering	Vinkelkateter® (N = 60)
PE när antikoagulantia är kontraindicerade	6 (10%)

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Kritiskt sjuk patient med hög risk för PE, som inte får medicinsk tromboprofylax på grund av antingen ökad blödningsrisk, aktiv blödning eller heparininducerad trombocytopeni	39 (65%)
Patienten är kritiskt sjuk och kräver (≥24 timmar) avbrott i medicinsk tromboprofylax	3 (5%)
Övrigt	12 (20%)
Täckning för endovaskulär procedur	2 (3,3%)
Trauma	7 (11,7%)
Aktiv blödning (inkluderar en postoperativ och en strokepatient)	2 (3,3%)
Djup ventrombos	1 (1,7%)
Profylaktisk användning av Angel® Katetern	51 (85%)

Det rapporterades en PE-händelse, en (1) inträffade efter insättning av Angel® Catheter, som ansågs inte kliniskt signifikant. Denna PE rapporterades som orelaterad till vare sig Angel® Catheter eller ett fel på enheten. Händelsen var inte livshotande och ingen ytterligare medicinsk behandling eller uppföljning utfördes för denna händelse. Det rapporterades två komplikationer med Angel® Catheter som involverade filtermigration >2 cm. En incident orsakades av en gående patient, och ingen av händelserna var livshotande eller orsakade skada på patienten. Det fanns inga rapporter om kateterrelaterade blodströmsinfektioner, kateterrelaterad trombos eller DVT under de sammanlagda 381 kateterdagarna, eller andra komplikationer relaterade till apparaten.

Sammanfattningsvis sattes Angel® Catheter in och togs senare ut i varje fall utan några allvarliga eller enhetsrelaterade komplikationer. Denna studie fann inga betydande säkerhetsrisker och tyder på att tidig insättning av Angel® Catheter vid sängkanten kan vara ett effektivt alternativ till korttids lungemboli profylax hos högriskpatienter med kontraindikationer mot antikoagulering.

Kliniska data från litteraturen/SOTA

Det medicinska tillstånd som identifierats för Angel® Catheter är hjärt-kärlsjukdom venös tromboemboli (VTE), som kliniskt presenterar sig som lungemboli (PE). VTE är ett medicinskt tillstånd som kännetecknas av bildandet av blodproppar i venerna, vilket kan leda till partiell eller fullständig blockering av blodflödet. VTE är en bred term som omfattar djup ventrombos (DVT) och PE, vilka är två sammanlänkade men distinkta enheter.

I den utvecklade västvärlden uppskattas cirka 8 % av människorna utveckla VTE under sin livstid [8]. Förekomsten kan variera beroende på den studerade populationen, geografisk plats och de kriterier som används för att definiera VTE. En rapport från American Heart Association från 2023 uppskattade att cirka 1 036 000 totala fall av VTE förekommer i USA årligen [9], med en liknande förekomst i USA och Europa (0,96–3,0 per 1 000 respektive 0,75–2,69 per 1 000) [28]. Denna uppskattning baserades på tidigare opublicerade data från National Inpatient Sample och visade ~370 000 fall av PE år 2016. En modellstudie uppskattade att den årliga VTE-incidensen i sex länder i Europa (total befolkning 310,4 miljoner) var 296 000 fall av lungemboli [8]. Från och med januari 2025, enligt CDC [55], drabbas upp till 900 000 personer i USA av venös tromboembolism (VTE, en blodpropp) varje år. Ungefär 60 000–100 000 amerikaner dör av VTE varje år (370 000 i Europa [28]) och många andra får långvariga komplikationer av VTE. Plötslig död är det första symtomet hos ungefär en fjärdedel (25 %) av personer som har en PE. VTE är en ledande orsak till förebyggbara sjukhusdödsfall i USA och är den tredje vanligaste orsaken till vaskulär dödlighet globalt [24]. I klinisk praxis yttrar sig cirka två tredjedelar av VTE-episoderna som DVT och en tredjedel som PE med eller utan DVT [24].

PE är inte en sjukdom i sig, utan snarare en komplikation av underliggande venös trombos. PE uppstår när en blodpropp (trombus) färdas från de djupa venerna till lungorna, där den fastnar i en artär i lungan och blockerar blodflödet i lungartärerna. PE uppstår vanligtvis från en trombus som har sitt ursprung i det djupa venösa systemet i de nedre extremiteterna; Den har dock sällan sitt ursprung i bäcken-, njurvenerna, venerna i övre extremiteterna eller i höger hjärtkammare. Efter att ha färdats till lungan kan stora tromber fastna vid bifurkationen av huvudpulsartären eller lobala grenar och orsaka hemodynamisk kompromettering. Antikoagulation med

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

ofraktionerad heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), fondaparinux, vitamin K-antagonister (VKA) eller direkta orala antikoagulantia (DOAC) utgör förstahandsbehandlingen för VTE. Men när antikoagulantia är kontraindicerad måste alternativa terapeutiska strategier övervägas. I detta sammanhang anses placering av kavalfilter i nedre vena cava (IVC) vara standardpraxis för att förhindra embolisering från underextremiteterna till lungcirkulationen. [53].

IVCF används för att förebygga PE hos patienter med VTE som inte kan genomgå antikoagulationsbehandling. De fångar proppar innan de når lungartärerna [15]. IVCF har använts i 50 år. Det första perkutana IVC-filtret, Greenfield-filtret, skapades 1973 [3]. Sedan dess har insättning av kavalfilter blivit den vanligaste behandlingen för VTE hos patienter med kontraindikationer mot antikoagulation. Dessa filter placeras i vena cava inferior, som är den stora venen som transporterar blod från underkroppen tillbaka till hjärtat. IVC-filter är designade för sina fysiska egenskaper, effektivitet i att fånga proppar, förmågan att bevara flödet i IVC och enkel placering.

Kritiskt sjuka och traumapatienter betraktas som en högriskgrupp för att utveckla PE till följd av orörlighet och skada. Antikoagulantia kan vara kontraindicerade om det finns aktiv blödning eller hög risk för blödning från skadorna. På grund av kontraindikationer eller förseningar i påbörjning av farmakologisk profylax hos traumapatienter med hög blödningsrisk rekommenderas ett IVC-filter. Dessutom visade två retrospektiva studier en minskad förekomst av symtomatisk och dödlig lungemboli hos traumapatienter behandlade med profylaktiska vena cava-filter [49][50]. Komplexiteten i att hantera traumapatienter innebär att balansera riskerna för blödning med behovet av att förebygga eller behandla tromboemboliska händelser.

Alla större internationella riktlinjer är överens om att placering av kavalfilter är indicerat vid fall av VTE som är kopplade till en absolut kontraindikation mot antikoagulation. European Society of Cardiology rekommenderar i sina riktlinjer användning av kavalfilter hos patienter med akut PE och är en absolut kontraindikation mot antikoagulantibehandling. En annan föreslagen indikation är progression av PE trots lämplig antikoagulerande behandling [1]. Enligt NICE-riktlinjerna är caval-filterplacering även indicerat hos patienter med återkommande VTE trots tillräcklig antikoagulering eller i samband med kliniska prövningar [71].

Data genererad via PMS

Utvärderingen av den insamlade PMS-informationen sker i enlighet med EU:s förordning om medicintekniska produkter (MDR), artiklarna 83-86, bilaga III, bilaga XIV del B. Information som samlas in och granskas inkluderar allvarliga incidenter, fälsäkerhetskorrigeringar (FSCA), korrigeringar och förebyggande åtgärder (CAPA), avvikelser och trendrapporter samt återkoppling och klagomål från användare, distributörer och importörer. Mellan 2018 och 2024 initierades fyra korrigeringar och förebyggande åtgärder (CAPA), alla baserade på revisionsresultat. Två av dessa CAPAs åtgärdade problem med dokumentkontroll, medan de övriga tre fokuserade på ofullständig teknisk dokumentation för enheten.

En sökning i TPLC- och MAUDE-databaserna genomfördes den 21 november 2024 under perioden 2012–2024. I TPLC:s databas för enhetsproblem resulterade sökningen i 370 träffar. I MAUDE:s databas resulterade sökningen i 251 träffar. Sökningen i TPLC-databasen ger en översikt över händelser relaterade till Angel® Catheter, medan sökningen i MAUDE-databasen ger mer detaljerad information om händelser relaterade till Angel® Catheter. En

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

sökning i FDA:s TPLC (Total Product Life Cycle)-databas på produktkoden PNS (korttids intravaskulärt filterkateter) och DTK (filter, intravaskulär, kardiovaskulär) ger en representation av de mest frekvent rapporterade biverkningarna i en produkts livscykel.

Topp 10 enhetsproblem PNS & DTK, TPLC 2012-2024

Rang	Enhetsproblem	Produktkod PNS Qty	Produktkod DTK Qty	Total mängd	Förekomstfrekvens (%)	Kumulativ förekomstfrekvens (%)
1	Oavsiktlig rörelse		72	72	19%	19%
2	Svårt att ta bort	1	58	59	16%	35%
3	Fraktur	4	54	58	16%	51%
4	Misslyckande att justera sig		46	46	12%	64%
5	Svårt att sätta in		14	14	4%	67%
6	Materialpunktering/hål		14	14	4%	71%
7	Terapeutiskt eller diagnostiskt utgångsfel		13	13	4%	75%
8	Ocklusion inom enheten		11	11	3%	78%
9	Behandling som ges till fel kroppsområde		11	11	3%	81%
10	Migration		10	10	3%	83%
Totalt		5	303	308	83%	83%

TPLC-databasen rapporterade (40) enhetsproblem, över (370) incidenter av enhetsfel under perioden 2012–2024. Genom att beräkna den individuella förekomstfrekvensen för varje felläge (antalet rapporterade händelser dividerat med det totala antalet händelser) och den kumulativa förekomstfrekvensen för felsätten (summan av de enskilda frekvenserna sorterade i fallande ordning), kan man lätt observera att de (10) största felsätten representerar (83 %/308) av de totala rapporterade händelserna.

Majoriteten av bidraget från TPLC:s problemrapportdata involverade ett liknande Optease-filter™. Angel® Katetern-fallen® utgjorde endast (3 %) av de rapporterade problemen, där enhetens brott var källan till alla (5) fall relaterade till Angel® Catheter. Eftersom dessa data rapporteras av slutanvändare, överlappar enhetsproblemgrupperna.

Inga återkallelser rapporterades under produktkoden PNS som representerar Angel® Catheter. Produktåterkallelser för koden DTK som representerar Optease-filtret™ hämtades från TPLC-databasen. Produktinkallelserna från de senaste 12 åren består av totalt (2) återkallelser, varav ingen rör Angel® Catheter.

Specifika fall visar att Angel® Catheter framgångsrikt fångade upp en betydande mängd propp och därmed förhindrade potentiella komplikationer. Undersökningar från vårdpersonal visar hög tillfredsställelse med enhetens prestanda, design och säkerhet. Återkopplingen understryker enhetens tillförlitlighet och effektivitet i kliniska miljöer, utan att några incidenter rapporterats under användningen. De insamlade uppgifterna visar inga nya eller framväxande risker som väsentligt påverkar Angel® Kateterns övergripande nytto-riskprofil®. De rapporterade problemen är hanterbara och försämrar inte enhetens övergripande säkerhet och effektivitet.

Enhetens säkerhet och effektivitet förblir stabil, utan rapporterade nya eller oväntade biverkningar. Prestandadata stämmer överens med tidigare resultat och visar inga signifikanta avvikelser eller nya problem. PMS-aktiviteter, inklusive rapportering av biverkningar och trendanalys, har framgångsrikt övervakat enhetens säkerhet och prestanda, vilket indikerar inga nya risker. Enheten uppfyller fortfarande alla regulatoriska krav, med låga klagomåls- och vaksamhetsnivåer, vilket visar dess konsekventa prestanda på marknaden. Den samlade kliniska evidensen stöder en gynnsam risk-nyttoprofil, vilket säkerställer en hög nivå av hälso- och säkerhetsskydd. Därför motiverar resultaten att enhetens säkerhet och effektivitet inte påverkas.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Åtgärder som vidtagits av tillverkaren, enligt beskrivningen i artikel 83 (3) MDR

Eftersom det inte finns några framväxande risker eller trender relaterade till prestations- eller säkerhetsfrågor under den granskade perioden, behöver inga åtgärder vidtas just nu. Baserat på analysen av de insamlade uppgifterna dras slutsatsen att nytta-riskprofilen för Angel® Catheter inte har påverkats negativt och förblir oförändrad.

5.4. En övergripande sammanfattning av klinisk prestation och säkerhet:

Säkerhets- och prestandapåståendena, tillsammans med de påvisade kliniska fördelarna med enheten, ger tydliga bevis på överensstämmelse med GSPR 1. Dessa element bekräftar att enheten uppfyller sitt avsedda syfte under normala användningsförhållanden utan att kompromissa med patienters och/eller användares hälsa eller säkerhet. De kliniska data som presenteras i denna rapport styrker enhetens gynnsamma nytta-riskprofil och stöder dess fortsatt säkra och effektiva användning i målgruppen.

Säkerhetsanspråk	Angel® Catheter uppnår en ensidig 95 % lägre konfidensnivå för frihet från större komplikationer som överstiger 94 %, baserat på SOTA-rapporterade komplikationer.	
Utvärderingskriterier	Resultat	Kriterier uppfyllda
Den ensidiga 95 % lägre konfidensgränsen för frihet från större komplikationer överstiger 94 %.	Det finns 95 % säkerhet för att minst 99,49 % av patienterna inte skulle uppleva komplikationer med Angel® Catheter. Detta resultat ger kvantitativa bevis för att enheten inte bara uppfyller utan överskrider den fördefinierade säkerhetströskeln.	✓ Ja
De observerade komplikationsfrekvenserna för Angel® Catheter är lägre än eller jämförbara med de representativa referensfrekvenser som rapporterats i SOTA-litteraturen.	Angel® Catheter visar en frekvens på 99,91 % av större komplikationer, vilket överstiger den representativa gränsen på 89 % från SOTA-litteraturen med en marginal på 11 %.	✓ Ja

Inferentiell statistisk analys genomfördes med hjälp av konfidensintervall för att uppskatta populationsandelen. Det resulterande säkerhetsresultatet stämmer överens med fynd från kliniska undersökningar, litteraturöversikt och kliniska data efter marknadsutsläpp. Denna konsekvens över flera källor stöder slutsatsen att Angel® Catheter upprätthåller en gynnsam säkerhetsprofil. Den observerade frekvensen av större komplikationer styrker ytterligare att enheten fungerar minst lika säkert som, och potentiellt säkrare än, jämförbara apparater eller interventioner som för närvarande används kliniskt.

Prestationsanspråk	Angel® Catheter förhindrar effektivt kliniskt signifikant PE, vilket uppfyller eller överstiger den 94 % förebyggande grad som uppnås av SOTA-behandlingar.	
1	Resultat	Kriterier uppfyllda?
	Angel® Catheter visade stark effekt på att förebygga kliniskt signifikant lungemboli (PE). Inga biverkningar eller klagomål relaterade till PE rapporterades. I kliniska studier utvecklade endast 0,4 % av patienterna PE efter insättning av IVC-filter, vilket indikerar en förebyggande grad på 99,6 %. Dessutom lyckades enheten fånga upp tromber och förhindra PE hos 9 % av patienterna, vilket	✓ Ja

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

förhindrade potentiellt livshotande händelser. Dessa resultat stöder Angel® Catheter effektivitet vid förebyggande av lungemboli, och överstiger den 94 % förebyggande grad som observerats med toppmoderna (SOTA) behandlingar med 6 %.		
Prestationsanspråk	Angel® Catheter visar förmågan att tillhandahålla central venös åtkomst vid leverans av terapier, vilket uppfyller eller överträffar den observerade 64 % framgångsgraden som uppnåts av SOTA-behandlingar.	
2		
Resultat		Kriterier uppfyllda?
Angel® Catheter visade pålitlig central venös åtkomst utan rapporterade biverkningar eller klagomål relaterade till CVC-komponenten. I kliniska studier bedömdes CVC-funktionaliteten som 'Acceptabel' till 'Bra', med endast 8 % funktionsförlust. Detta motsvarar en framgångsgrad på 92 %, vilket motsvarar en förbättring på 28 % jämfört med de referensnivåer som observerats i toppmoderna (SOTA) behandlingar. Dessutom bekräftade laboratorietester – inklusive aspiration, läckage och flödes hastighet – enhetens förmåga att leverera terapier effektivt. Dessa fynd stöder Angel® Catheter överlägsna prestanda när det gäller att ge central venös åtkomst under verkliga kliniska tillstånd.		✓ Ja
Prestationsanspråk	Angel® Catheter uppnår en framgångsgrad vid uttag som motsvarar eller överstiger den 90 % frekvens som observerats av SOTA-behandlingar.	
3		
Resultat		Kriterier uppfyllda?
Angel® Catheter visade en hög framgångsgrad vid uttag, med en sammanlagd misslyckandefrekvens på 0,89 % baserat på kliniska studier och rapporterade klagomål. Detta motsvarar en framgångsgrad på 99 % vid uttag, vilket avsevärt överstiger 90 % som observerats med toppmoderna (SOTA) behandlingar, en förbättring på över 9 %. Detta resultat stöder Angel® Catheter överlägsna prestanda och överträffar de förväntade standarderna för jämförbara enheter.		✓ Ja

Den observerade kliniska prestandan för Angel® Catheter uppfyller eller överträffar de representativa referensnivåer som rapporteras i SOTA-litteraturen, vilket därmed uppfyller det förutdefinierade prestationsmålet. Detta resultat stöds ytterligare av konsekventa fynd inom kliniska undersökningar, litteraturöversikt och kliniska data efter marknadsinfusion, vilket stärker slutsatsen att Angel® Catheter upprätthåller en gynnsam och pålitlig klinisk funktion.

Baserat på aktuell klinisk evidens överväger de kliniska fördelarna med Angel® Catheter de individuella och kollektiva riskprofilerna för enheten. Säkerhets- och prestandapåståendena utvecklades inom ramen för publicerad litteratur för benchmark-/konkurrerande produkter och alternativa behandlingar och utvärderades när de användes som avsett. Den kliniska evidensen uppfyller dessa mål, och Angel® Catheter presenterar en acceptabel risk-nyttoprofil jämfört med SOTA. De förväntade kliniska fördelarna beskrivs i IFU, i enlighet med GSPR 23,4(c).

5.5. Pågående eller planerad klinisk uppföljning efter marknadsbruk:

PMCF-rapporten från bedömningen som genomfördes 2024 ger kliniska bevis för Angelkateterens säkerhet och prestanda® när den används för dess avsedda användning, därför är de kliniska uppgifterna tillfredsställande och fastställer att produkten uppfyller de allmänna säkerhetsprestandakraven (GSPR) i Medical Device Regulation (EU) 2017/745 (MDR). Enligt MEDDEV 2.12/2 rev 2 bör beslutet att genomföra PMCF-studier baseras på identifiering av möjliga restrisker och/eller oklarhet kring långsiktig klinisk prestation som kan påverka nytta/risk-kvoten. Det har inte skett några betydande förändringar av produkten eller dess avsedda användning, och ingen ny information har presenterats som lett till nya/ökande risker eller skador, såsom nya klagomål, biverkningar, kliniska studier eller litteratur som tyder på ytterligare klinisk uppföljning. Ingen av de kliniska studier som utförts på enheten fann betydande säkerhetsrisker, och alla tyder på att tidig insättning av Angel® Catheter vid sängkanten kan erbjuda ett effektivt alternativ till korttids lungemboli profylax hos högriskpatienter med kontraindikationer mot antikoagulering. Därför stöder tidigare kliniska studier på enheten den avsedda användningen på svårt sjuka patienter. Resultaten från klinisk

Sida 24 av 32

SSCP Referens #: SSCP-003-SE

Revision #: 01 - Swedish

Utfärdandedatum: 2 december

2025

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

användning av Angel® Catheter är förenliga med de kliniska risker och fördelar som identifierats tidigare, och resultaten från litteratursökningen introducerar ingen ny information som påverkar de initiala slutsatserna och som skulle kräva behovet av en ny PMCF vid denna tidpunkt. En sammanfattande tabell över de olika PMCF-aktiviteter som Mermaid Medical förutsett finns nedan:

Antal Aktiviteten	Beskrivning av aktivitet	Syftet med aktiviteten	Motivering och kända begränsningar för aktiviteten
1	Screena vetenskaplig litteratur och andra källor till kliniska data	Syftet med denna aktivitet är att hjälpa till att identifiera biverkningar kopplade till enheten som inte upptäcktes i tidigare kliniska prövningar, att förhindra allvarlig hälsoförsämring med hjälp av enheten samt att utveckla jämförelser eller ge kontext för produktens verkliga prestanda.	De mätbara säkerhets- och prestandamålen för enheten fastställdes baserat på kravet att enheten skulle fungera i enlighet med litteraturreporterna för liknande enheter och alternativa behandlingar till Angel® Catheter. Analysen kommer att granskas för information om efterlevnad av allmänna säkerhets- och prestandakrav, samt att Angel® Catheter har en andel biverkningar liknande eller sämre än den som rapporterats från den senaste teknologin. Bedömningar av artiklar bedöms kvantitativt för lämplighet och bidrag och kommer att rangordnas efter vikt av föreningar och kliniska bevis.
2	Enkät från vårdpersonal	Syftet med denna aktivitet är att identifiera eventuella säkerhets- eller prestandaproblem med enheten och att säkerställa att enheten fortfarande uppfyller användarnas och/eller patienternas behov.	Undersökningar ger viktiga verkliga bevis för att bedöma enhetens säkerhet och prestanda i klinisk praxis. Undersökningar kan vara ett effektivt sätt att samla in information från postmarknadsmarknaden på enheten. Arbetet som krävs för att samla in dessa bevis samt att utforma lämpliga frågor är kända utmaningar med denna verksamhet. Undersökningen är vetenskapligt motiverad och särskilt utformad för att fylla identifierade luckor i kliniska bevis, med väl definierade slutpunkter och behörighetskriterier. Dess frågor är kliniskt relevanta och riktar sig mot nyckelaspekter som prestanda, säkerhet, användbarhet och validering av produktpåståenden.
3	Granskning av kundklagomål som kan avslöja missbruk eller off-label användning	Syftet med denna aktivitet är att identifiera möjlig systematisk missbruk eller off-label-användning av enheten, med syfte att verifiera att det avsedda syftet är korrekt.	Systematiskt missbruk eller off-label-användning bör identifieras och bedömas om det finns ett verkligt behov inom medicinska samfundet av den nyupptäckta användningen i relation till det specifika medicinska syftet/indikationen.
4	Samla in data från befintliga datakällor (såsom register)	Syftet med denna aktivitet är att öka kunskapen om enheten och bidra till att förbättra kvaliteten på patientvården som kontinuerligt samlar in relevant data, utvärderar meningsfulla utfall och täcker populationen på ett heltäckande sätt.	Kliniska erfarenhetsdata ger värdefull verklig erfarenhet som erhållits i större, heterogena och mer komplexa populationer, med ett bredare (och potentiellt mindre erfarna) spektrum av slutanvändare. Datainsamling från befintliga datakällor såsom ett enhetsregister eller medicinska journaler har kända begränsningar och kan vara benägen för partiskhet och förvirring. Dock kommer lämpliga studiedesigner och statistiska metoder att beaktas vid dataanalysen.

6. Möjliga diagnostiska eller terapeutiska alternativ

Valet av ett terapeutiskt alternativ beror ofta på faktorer som effektivitet, säkerhet, patientens preferenser och kontraindikationer. Alternativa behandlingar som använder olika principer än ett IVC-filter erbjuder andra enheter eller terapier baserat på patientbehov eller kliniska omständigheter som kan användas för att förebygga PE. Jämförelse av möjliga interventioner för lunga (PE) presenteras i tabellen nedan:

Jämförelse av nyckelfunktioner i behandlingsmetoder.

Behandling	Säkerhetsfördelar	Skador/risker	Jämförande analys
Mekanisk tromboprophylax (Mekanisk profylaxi) [88, 90, 91, 94, 96]	- CLOTS-studien visade att intermittent pneumatisk kompression (IPC) minskade det primära utfallet av proximal DVT från 12,1 % (ingen profylax) till 8,5 % hos	- Högre efterlevnadsgrad observerades i fall där IVA-personal var medveten om tromboprophylaxprotokoll, vilket betonade	Effektivitet: Båda metoderna är effektiva för att minska frekvensen av DVT och PE, men Angel® Catheter erbjuder lägre

Sida 25 av 32

SSCP Referens #: SSCP-003-SE

Revision #: 01 - Swedish

Utfärdad datum: 2 december

2025

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Behandling	Säkerhetsfördelar	Skador/risker	Jämförande analys
	strokepatienter. Justerad odds ratio: 0,65 (95 % KI 0,51–0,84, $s<,01$) - En randomiserad kontrollstudie som ingick i en metaanalys fann att IPC minskade DVT-frekvensen (3,80 % vs. 19,28 %, $p<,01$), PE-frekvensen (0 % vs. 9,64 %, $s<,01$) och icke-plötslig hjärtdöd (1,26 % vs. 7,23 %, $p<,01$) jämfört med ingen profylax. - På intensivvårdsavdelningar (IVA) var efterlevnadsgraden för mekanisk trombopfylaxprotokoll 85 % ($n=85$). - Användningen av intermittent pneumatisk kompression (IPC) minskade DVT från 28 % i kontrollgruppen (utan behandling) till 5 % i IPC-gruppen hos neuroonkologiska patienter. - Venowave-enheten minskade risken för DVT med 79 % hos neurokirurgiska patienter på sjukhus.	vikten av personalutbildning, ovetande personal 60 %. - Dödligheten var signifikant högre i IPC-gruppen (50,6 %) jämfört med farmakologigruppen (34,3 %, $s<,01$). - Gaspard et al. fann att patienter som fick IPC hade signifikant högre frekvens av DVT (12 fall vs. 1 fall) och PE (1 fall vs. 0 fall) jämfört med de som fick farmakologisk profylax ($p<,01$). Oddsquot för VTE: 9,9 ($p = .028$). - Att använda IPC-enheter under längre perioder (minst 18 timmar per dag) kan leda till hudirritation eller trycksador. Felaktig storlek eller placering av IPC-enheter kan öka trycket på vissa områden och orsaka hudskador, särskilt runt benutstickande områden som smalben, vrist, hals och hälsene. Cirka 34,5 % av trycksåren på amerikanska sjukhus är relaterade till apparaten. - Asymtomatiska DVT:er utvecklades hos 20 % av patienterna i båda grupperna med alternativa sekventiella kompressionsenheter (ASCD) och simultana sekventiella kompressionsenheter (SSCD). - I en studie med 3 060 patienter som genomgick höft-/knäartroplastik upplevde 0,75 % DVT och 5 patienter upplevde PE efter användning av mobila kompressionsenheter.	komplikationsfrekvens och bättre resultat i kliniska studier. Säkerhet: Mekaniska trombopfylaxapparater som IPC är förknippade med högre risk för hudskador, trycksador och dödlighet jämfört med Angel® Catheter. Risker: Angel® Catheter minimerar risker som återkommande DVT och PE, medan mekaniska trombopfylaxenheter innebär risker för asymtomatiska DVT:er och trycksår relaterade till apparaten. Angel® Catheter erbjuder ett säkrare och mer pålitligt alternativ för mekanisk trombopfylax, med lägre komplikationsfrekvens och bättre kliniska resultat. Mekaniska trombopfylaxapparater, även om de är effektiva för att minska DVT och PE, är förknippade med högre risk för hudskador, trycksador och dödlighet, vilket gör Angel® Catheter till ett föredraget val i vissa kliniska situationer.
Mekanisk trombektomi (pulmonell trombektomi/ Perkutan trombektomi / aspirationstrombektomi) [7, 18, 92]	-Aspirex-katetern (Straub Medical, Schweiz) är en 11-French-apparat som aspirerar tromber genom en flexibel katetertipp. Kateteraxeln innehåller en höghastighetsroterande spole, som skapar negativt tryck för aspiration och även bidrar till att macerera blodpropp som förs in i katetern. Två europeiska fallserier har rapporterats, med fullständig trombusrensning observerad hos 83 % till 88 % av patienterna med intermediär och högrisk lungemboli. -Den totala procedurmässiga framgångsgraden för mekanisk trombektomi har rapporterats till 87 % i studier, även om dessa resultat kan vara föremål för publiceringsbias.	-Intrakraniell blödning var sällsynt i studier, men andelen allvarliga och måttliga blödningskomplikationer var 10 % i en kohort. -Komplikationer såsom skador orsakade av tråd och ballong, intrapulmonell blödning och reperfusionslungskada är möjliga.	Effektivitet: Mekanisk trombektomi är mycket effektiv vid trombusrensning (83%–88%) och procedurmässig framgång (87%), medan Angel® Catheter fokuserar på att förebygga DVT och PE snarare än att ta bort befintliga tromber. Säkerhet: Angel® Catheter har lägre komplikationsfrekvens, inklusive blödning och procedurrisker, jämfört med trombektomi. Risker: Mekanisk trombektomi innebär högre risk för blödningskomplikationer, procedurrelaterade skador och kräver specialiserad expertis, medan Angel® Catheter minimerar risker som återkommande DVT och PE. Mekanisk trombektomi är en mycket effektiv behandling för intermediär och högrisk PE, som erbjuder direkt trombusborttagning men med högre risk för blödning och procedurkomplikationer. Angel® Catheter, å andra sidan, erbjuder ett säkrare alternativ för att förebygga DVT och PE, med lägre komplikationsfrekvens och bredare tillämpning. Valet mellan de två beror på det kliniska scenariot – trombektomi för akut trombusborttagning och Angel® Catheter för profylax och förebyggande.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Behandling	Säkerhetsfördelar	Skador/risker	Jämförande analys
Kateterbaserad trombolytisk terapi (Ultraljudsassisterad kateterstyrd trombolys/ Kateterstyrd trombolys (CDL)/ Kateterriktad fibrinolys) [7, 18, 19, 89, 93]	-Risken för större blödningar hos patienter som genomgår CDT är 1,4 % vid medelrisk PE och 6,7 % vid högrisk PE. -Riktad behandling minskar risken för systemisk blödning. -En retrospektiv jämförande fallserie med 25 patienter med akut massiv PE jämfört ultraljudsförstärkt CDT (UE-CDT; n=11) och CDT ensam (CDT; n=14). Den rapporterade en signifikant skillnad mellan de två grupperna i graden av fullständig trombolys (>90 % borttagning) vid angiografisk bedömning utförd 12 till 48 timmar efter behandlingsstart (UE-CDT 100 % [11 av 11] och CDT 50 % [7 av 14]; p=0,01). Studien rapporterade också att det fanns en signifikant skillnad i den genomsnittliga totala infusionstiden mellan de två behandlingsgrupperna (UE-CDT-grupp 17,4±5,23 timmar, CDT-grupp 26,7±8,64 timmar; p=0,03). -I en systematisk översikt av 7 studier (n=197) bedömde 3 studier höger-till-vänster ventrikeldimension (RV/LV) med hjälp av en lung-CT eller ekokardiografi, före och efter UE-CDT. Den sammanlagda genomsnittliga RV/LV-kvoten minskade från 1,36 till 1,03, vilket indikerar en förbättring av höger hjärtstress efter behandling. -Det samlade medeltrycket i pulmonalartären minskade från 31,3±9,0 mmHg till 22,7±6,9 mmHg. -Det samlade medelhjärtindexet ökade från 2,2±0,7 l/min/m² till 3,1±1,3 l/min/m². -En sammanlagd genomsnittlig relativ minskning av pulmonell ocklusionspoäng var 41 % (intervall: 32 % till 69 %).	-Två fall av återkommande lungemboli rapporterades: ett behandlat med räddningstrombolys och ett annat som resulterade i död på grund av bristande efterlevnad av antikoagulantibehandling. -Den totala dödligheten efter 3 månader var 4 % (7 av 197 patienter) i en systematisk översikt. Orsaker inkluderade multiorgansvikt, blödning, kardiogen chock och återkommande lungemboli. -En retrospektiv fallserie rapporterade en dödlighet på 14 % (19 av 22 patienter) vid 180-dagars uppföljning. -Dödligheten var 9 % i UE-CDT-gruppen och 14 % i CDT-gruppen i en jämförande studie. -Allvarliga blödningskomplikationer uppstod hos 4 % (7 av 197 patienter), inklusive blödning från ingångsstället, intraabdominell blödning och intrapulmonell blödning. -Mindre blödningskomplikationer inträffade hos 11 % (21 av 197 patienter), inklusive hematom på punktionsstället och icke-dödlig hemopty.	Effektivitet: CDT är mycket effektivt vid trombolys (100 % med UE-CDT) och minskar höger hjärtbelastning, medan Angel® Catheter fokuserar på att förebygga DVT och PE snarare än att behandla befintliga tromber. Säkerhet: Angel® Catheter har lägre komplikationsfrekvens, inklusive blödning och dödlighet, jämfört med CDT, som medför risker för större och mindre blödningar samt långvarig dödlighet. Risker: CDT innebär högre risk för blödningskomplikationer och återkommande PE, medan Angel® Catheter minimerar risker som återkommande DVT och PE. Kateterbaserad trombolytisk behandling är en effektiv behandling för akut trombolys, särskilt hos högriskpatienter med lungemboli, men den medför betydande risker för blödning och långvarig dödlighet. Angel® Catheter, å andra sidan, erbjuder ett säkrare alternativ för att förebygga DVT och PE, med lägre komplikationsfrekvens och bredare tillämpning. Valet mellan de två beror på det kliniska scenariot—CDT för akut trombolys och Angel® Catheter för profylax och förebyggande.
Trombolytisk terapi (Systemisk trombolys/ Fibrinolytisk terapi) [7, 18, 19, 20, 21, 92]	-Det primära sammansatta utfallet 7-dagars dödlighet av alla orsaker eller klinisk försämring minskades signifikant av ST (2,6 % mot 5,6 %, odds ratio 0,44; P=0,015), men detta utfall drevs främst av en trefaldig minskning av klinisk försämring (1,6 % mot 5,0 %; P=0,002), med statistiskt liknande allorsaksdödlighet under 7 dagar (1,2 % mot 1,8 %; P=0,43). Anmärkningsvärt är att 4,6 % av patienterna i placebogruppen, jämfört med 0,8 % i Tenecteplase-armen, behövde öppen räddningstrombolys; Detta kan ha underskattat den observerade nyttan av trombolys. -Trombolytisk behandling minskade dödsfallsfrekvensen jämfört med enbart heparin (OR 0,57, 95 % KI 0,37 till 0,87, P = 0,01, lågkvalitativ evidens). -Trombolytisk behandling minskade återfallet av PE jämfört med enbart heparin	-Risken för större blödningar hos patienter som genomgår systemisk trombolytisk behandling för akut PE är kopplad till en risk för kraftig blödning på upp till 20%. -En metaanalys av ST-studier, där PEITHO bidrog med mer än hälften av patienterna, visade minskad dödlighet vid medelrisk PE (odds ratio, 0,48; 95% konfidensintervall, 0,25–0,92) men en måttlig absolut riskreduktion (antalet som krävs för behandling på 65 för att förhindra 1 dödlighet). -Metaanalysdata visade en total intrakraniell blödningsfrekvens på 1,46 % med ST jämfört med 0,19 % med antikoagulation (odds ratio, 4,63; 95 % konfidensintervall, 1,78–12,04), motsvarande ett tal som behövs för skada på 79,30. Det finns en trefaldigt ökad risk för större blödningar hos patienter ≥65 år. -40 % av typ-4 eller typ-5 patienter med PE Severity Index (PESI) har kontraindikationer	Effektivitet: Trombolytisk behandling är mycket effektiv för att minska dödlighet och återfall av PE, medan Angel® Catheter fokuserar på att förebygga DVT och PE snarare än att behandla befintliga tromber. Säkerhet: Angel® Catheter har avsevärt lägre risk för större och mindre blödningar jämfört med trombolytisk behandling, som medför hög risk för blödningskomplikationer, särskilt hos äldre patienter. Tillämpning: Trombolytisk behandling är kontraindicerad hos en betydande andel patienter (t.ex. PESI typ 4 eller typ 5), medan Angel® Catheter är brett tillämplig för profylax. Trombolytisk behandling är en effektiv behandling för akut PE, särskilt för att minska dödlighet och återfall, men den medför betydande risker för stora blödningar och kontraindikationer i vissa patientgrupper.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Behandling	Säkerhetsfördelar	Skador/risker	Jämförande analys
	(OR 0,51, 95 % KI 0,29 till 0,89, P = 0,02, lågkvalitativ evidens).	för både kirurgisk emboloktomi och fibrinolytisk behandling; -Vid exkludering av studier med hög risk för bias var effekten på dödlighet inte statistiskt signifikant (OR 0,66, 95 % KI 0,42 till 1,06, P = 0,08). -Trombolytisk behandling ökade förekomsten av större blödningar jämfört med enbart heparin (OR 2,90, 95 % KI 1,95 till 4,31, P < 0,001, lågkvalitativ evidens) -Trombolytisk behandling ökade förekomsten av mindre blödningar jämfört med enbart heparin (OR 3,03, 95 % KI 1,60 till 5,73, P < 0,001, mycket låg kvalitet på evidens).	Angel® Catheter, å andra sidan, erbjuder ett säkrare alternativ för att förebygga DVT och PE, med lägre komplikationsfrekvens och bredare tillämpning. Valet mellan de två beror på det kliniska scenariot—trombolytisk behandling för akut behandling och Angel® Catheter för profylax och förebyggande.
Kirurgisk trombektomi (kirurgisk embolektomi/ kirurgisk pulmonell Embolektomi) [7, 18, 28, 92]	-I en studie med 174 322 patienter inlagda med PE visade kirurgisk embolektomi jämförbar 30-dagars dödlighet med trombolys (13 % mot 15 %) men hade lägre risk för stroke och återintervention efter 30 dagar. -Ingen skillnad hittades vad gäller 5-års aktuarieöverlevnad, men trombolytisk behandling var associerad med en högre frekvens av återkommande PE som krävde återinläggning jämfört med operation (7,9 mot 2,8%).	-Proceduren är komplex och kräver expertis, vanligtvis utförd på specialiserade center. -40 % av typ-4- eller typ-5-patienter med PESI uppvisar kontraindikationer för både kirurgisk embolektomi och fibrinolytisk behandling. -Historiskt sett hade SPE höga dödlighetstal mellan 16 % och 64 %, men nya studier rapporterar tidig dödlighet på 6 % till 29 %. -Takahashi med flera. rapporterade en dödlighet på 12,5 % på sjukhus för 24 patienter som genomgick SPE. -Leacche et al. rapporterade en perioperativ dödlighet på 6 % i en serie av 47 patienter. -En analys av Society of Thoracic Surgery Database med multicenterdatainsamling, inklusive 214 patienter som skickats in för kirurgisk embolektomi för hög- (n = 38) eller medelrisk (n = 176) PE, visade en dödlighet på 12 % på sjukhus, med det sämsta utfallet (32 %) i gruppen som upplevde preoperativt hjärtstopp. -Bland patienter som presenterade sig med lunga i mellanrisk (n = 28), högrisk ungemboli utan hjärtstillestånd (n = 18) och lungemboli med hjärtstillestånd (n = 9) var överlevnaden på sjukhus och ett års nivå 93 respektive 91 %. -Två nyligen genomförda studier tyder på dödlighet på sjukhus 6,6 % till 11,7 % baserat på hög- och medelrisk PE-kohorter, där en tredje rapporterar en total 30-dagarsdödlighet på 4,6 %. - En metaanalys av 56 studier (1965–2015) med 1 579 patienter som genomgick SPE visade en total dödlighet på 26,3 % av alla orsaker på sjukhus. Långsiktig dödlighet av alla orsaker på 6,5 dödsfall per 100 personer. Bland dessa patienter fick en tredjedel hjärtstillestånd före operationen, och en tredjedel krävde preoperativt ECMO-stöd.	Effektivitet: Kirurgisk trombektomi är effektiv vid akut PE-behandling, särskilt vid högriskfall, medan Angel® Catheter fokuserar på att förebygga DVT och PE snarare än att behandla befintliga tromber. Säkerhet: Angel® Catheter har avsevärt lägre risk för dödlighet och komplikationer jämfört med kirurgisk trombektomi, som medför risker för sjukhusdödlighet, preoperativt hjärtstopp och ECMO-beroende. Tillämpning: Kirurgisk trombektomi är begränsad till specialiserade centra och högrisk-PE-fall, medan Angel® Catheter är brett tillämplig för profylax. Kirurgisk trombektomi är en livräddande procedur för högriskpatienter med lungemboli, särskilt de med kontraindikationer för trombolys, men den medför betydande risker för dödlighet och komplikationer. Angel® Catheter, å andra sidan, erbjuder ett säkrare alternativ för att förebygga DVT och PE, med lägre komplikationsfrekvens och bredare tillämpning. Valet mellan de två beror på det kliniska scenariot—kirurgisk trombektomi för akut behandling i specialiserade miljöer och Angel® Catheter för profylax och förebyggande.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

Behandling	Säkerhetsfördelar	Skador/risker	Jämförande analys
Extrakorporeal membransyresättning (ECMO) [95]	Studien analyserade resultaten av Veno-arteriell extrakorporeal membransyresättning (VA-ECMO) hos 18 patienter med högrisk lungemboli som behandlades vid Lausanne universitetssjukhus mellan 2008 och 2020. -Den totala IVA-överlevnaden var 22 % (4 av 18 patienter). -Sjukhusöverlevnad var 42 % för patienter behandlade med VA-ECMO för refraktär chock (3 av 7 patienter).	-Massiv blödning var den vanligaste komplikationen, som förekom hos 72 % av patienterna (13 av 18), och var den direkta dödsorsaken hos 3 patienter som fått systemisk trombolys.	Effektivitet: ECMO är en livräddande intervention för patienter med refraktär chock eller hjärtstillestånd på grund av PE, medan Angel® Catheter fokuserar på att förebygga DVT och PE snarare än att behandla befintliga tromber. Säkerhet: Angel® Catheter har betydligt lägre risk för komplikationer jämfört med ECMO, som medför hög risk för massiva blödningar och dödlighet. Tillämplighet: ECMO är begränsad till avancerade vårdcenter och kritiska fall, medan Angel® Catheter är brett tillämplig för profylax hos inlagda patienter. ECMO är en kritisk intervention för högriskpatienter med lungemboli och refraktär chock eller hjärtstillestånd, och ger livräddande stöd men med betydande blödningsrisk och låg överlevnadsgrad. Angel® Catheter, å andra sidan, erbjuder ett säkrare alternativ för att förebygga DVT och PE, med lägre komplikationsfrekvens och bredare tillämpning. Valet mellan de två beror på det kliniska scenariot—ECMO för akuta, livshotande fall och Angel® Catheter för profylax och förebyggande.

7. Föreslagen profil och utbildning för användare

Angel® Catheter är inte avsedd för lekmän och är endast tillgänglig för användning av en legitimerad läkare och medicinskt utbildad vårdpersonal. Denna enhet är avsedd för vårdgivare som är utbildade och erfarna inom diagnostiska och/eller interventionella tekniker. Bruksanvisningar (IFU) tillhandahålls till användarna utöver att tillhandahålla användarutbildning vid behov.

8. Referens till alla harmoniserade standarder och CS som tillämpas

Det finns inga gemensamma specifikationer att följa. Angel® Catheter uppfyller följande standarder:

Harmoniserade standarder som gäller:

- BS EN ISO 13485:2016+A11:2021 Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
- BS EN ISO 14971:2019+A11:2021 Medical devices - Application of risk management to medical devices
- BS EN ISO 15223-1:2021 Medical devices. Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer — General requirements
- EVS EN ISO 11607-1:2020+A11+A1:2023 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- EVS EN ISO 11607-2:2020+A11+A1:2023 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
- BS EN ISO 11135:2014 +A1:2019 Sterilization of health-care products. Ethylene oxide. Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- BS EN ISO 11737-1:2018+A1:2021 Sterilization of health care products. Microbiological methods — Determination of a population of microorganisms on products

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

- EVS EN ISO 11737-2:2020 Sterilization of health care products. Microbiological methods — Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization
- BS EN ISO 10993-10:2023 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
- DS/EN ISO 10993-15:2019 Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- DS/EN ISO 10993-17:2023 Biological evaluation of medical devices - Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents
- DS/EN ISO 10993-17:2023 Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 17: Toxikologisk riskbedömning av medicintekniska komponenter

Internationella standarder som gäller:

- FDA CFR 21 § 820 Code of Federal Regulations for medical devices
- ISO 8573-1:2010 Compressed Air Pt 1: Contaminants and purity classes
- ISO 8573-7:2003 Compressed Air Pt 7: Test method for viable microbiological contaminant content
- DS/EN ISO 11138-1:2017 Sterilization of health care products. Biological indicators — General requirements
- DS/EN ISO 11138-2:2017 Sterilization of health care products. Biological indicators — Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes
- EVS-ISO 10555-1:2023 Intravascular catheters – Sterile and single-use catheters – Part 1: General requirements
- ISO 10555-3:2013 Intravascular catheters — Sterile and single-use catheters
- EVS EN ISO 10993-1:2020 Biological evaluation of medical devices — Evaluation and testing within a risk management process
- DS/EN ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- DS/EN ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices — Selection of tests for interactions with blood
- DS/EN ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices — Tests for in vitro cytotoxicity
- EVS EN ISO 10993-7:2022 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (Amendment 1:2019 and BS AMD 1:2023 N/A as for limits on neonates/infants)
- DS/EN ISO 10993-11:2018 Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
- BS EN 62366-1:2015+A1:2020 Medical devices - Application of usability engineering to medical devices
- BS EN 868-5:2018 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 5: Sealable pouches and reels for porous materials and plastic film construction - Requirements and test methods
- ASTM F3263:2018 Standard Guide for Packaging Test Method Validation
- ASTM D642:2020 Standard Test Method for Determining Compressive Resistance of Shipping Containers, Components, and Unit Loads
- ASTM D999:2023 Standard Test Methods for Vibration Testing of Shipping Containers
- ASTM D4169:2023 Standard Practice for Performance Testing of shipping Containers and systems
- ASTM D5276:2023 Standard Test Method for Drop Test of Loaded Containers by Free Fall
- ASTM F2096-11:2019 Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Packaging by Internal Pressurization (Bubble Test)
- ASTM D4332:2022 Standard Practice for Conditioning Containers, Packages, or Packaging Components for Testing
- ASTM F88/F88M:2023 Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
- ASTM F756:2017 Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials
- ASTM F2052:2021 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

- ASTM F2213:2017 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
- ASTM F2503:2023 Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment
- ASTM F2063:2018 Standard Specification for Wrought Nickel-Titanium Shape Memory Alloys for Medical Devices and Surgical Implants
- ASTM F2382:2024 Standard Test Method for Assessment of Circulating Blood-Contacting Medical Device Materials on Partial Thromboplastin Time (PTT)
- ASTM F1886/F1886M-16:2016 Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
- AAMI TIR28:2024 Product adoption and process equivalence for ethylene oxide sterilization
- AAMI TIR16:2023 Microbiological aspects of ethylene oxide sterilization
- AAMI TIR17:2017 Compatibility of materials subject to sterilization
- AAMI TIR14:2016 Contract sterilization using ethylene oxide
- ANSI ST72:2019 Bacterial endotoxins - Test methods, routine monitoring, and alternatives to batch testing

9. Referenser

- [1] D. M. Caplin, B. Nikolic, S. P. Kalva, S. Ganguli, W. E. A. Saad, and D. A. Zuckerman, "Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 22, no. 11, pp. 1499–1506, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.jvir.2011.07.012.
- [3] M. Vera A De Palo, "Venous Thromboembolism (VTE): Practice Essentials, Background, Pathophysiology." Accessed: Jun. 15, 2023. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/1267714-overview>
- [7] S. V. Konstantinides et al., "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)," *Eur Heart J*, vol. 41, no. 4, pp. 543–603, Jan. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ405.
- [8] P. L. Lutsey and N. A. Zakai, "Epidemiology and prevention of venous thromboembolism," *Nature Reviews Cardiology* 2022 20:4, vol. 20, no. 4, pp. 248–262, Oct. 2022, doi: 10.1038/s41569-022-00787-6.
- [9] C. W. Tsao et al., "Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association," *Circulation*, vol. 147, no. 8, pp. E93–E621, Feb. 2023, doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- [15] Brian Covello, MD Martin Radvany, MD, "Back to the Basics: Inferior Vena Cava Filters", *Semin Intervent Radiol* 2022;39:226–233, DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1751294>. ISSN 0739-9529.
- [18] D. M. Dudzinski, J. Giri, and K. Rosenfield, "Interventional Treatment of Pulmonary Embolism," *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 10, no. 2, Feb. 2017, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004345.
- [19] P. M. Rali and G. J. Criner, "Submassive pulmonary embolism," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 198, no. 5, pp. 588–598, Sep. 2018, doi: 10.1164/RCCM.201711-2302CI/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF.
- [20] M. U. Baig and J. Bodle, "Thrombolytic Therapy - StatPearls - NCBI Bookshelf." Accessed: Jun. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557411/>
- [21] D. M. Ruohoniemi and A. K. Sista, "Interventional Radiology Therapy: Inferior Vena Cava Filter and Catheter-based Therapies," *Crit Care Clin*, vol. 36, no. 3, pp. 481–495, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.ccc.2020.02.005.
- [24] Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2467.
- [28] Alessandra Iaccarino, Giacomo Frati, Leonardo Schirone, Wael Saade, Elio Iovine, Mizar D'Abramo, Antonio De Bellis, Sebastiano Sciarretta, Ernesto Greco, "Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism: state of the art", *Journal of Thoracic Disease*, doi: 10.21037/jtd.2018.07.87. View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.07.87>.
- [37] A. H. Kelkar and A. Rajasekhar, "Inferior vena cava filters: a framework for evidence-based use," *Hematology*, vol. 2020, no. 1, pp. 619–628, Dec. 2020, doi: 10.1182/HEMATOLOGY.2020000149.
- [49] C. Kearon et al., "Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report," *Chest*, vol. 149, no. 2, pp. 315–352, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.CHEST.2015.11.026/ATTACHMENT/777A3BA6-466F-4B97-A4C8-24B29A22D6AB/MMC2.MP3.
- [50] S. M. Stevens et al., "Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report," *Chest*, vol. 160, no. 6, pp. e545–e608, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.CHEST.2021.07.055/ATTACHMENT/60F8BB3C-A059-42FA-8B95-6DC6A6BEF07D/MMC1.MP3.
- [53] Raffaella Benedetti, Simone Marino, Flavio Tangianu, and Davide Imberti, "Inferior Vena Cava Filters: A Clinical Review and Future Perspectives", *J. Clin. Med.* 2024, 13, 1761. <https://doi.org/10.3390/jcm13061761>.
- [55] US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Data and Statistics on Venous Thromboembolism", [Online] Available: <https://www.cdc.gov/blood-clots/data-research/facts-stats/index.html>.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestation Angel® Catheter

- [57] M. E. Cheung, L. T. Mellert, M. S. Firstenberg, M. E. Cheung, L. T. Mellert, and M. S. Firstenberg, "Bedside Procedure: Retained Central Venous Catheter," *Vignettes in Patient Safety - Volume 2*, Dec. 2017, doi: 10.5772/INTECHOPEN.69748.
- [58] A. R. Patel et al., "Central Line Catheters and Associated Complications: A Review," *Cureus*, vol. 11, no. 5, May 2019, doi: 10.7759/CUREUS.4717.
- [59] R. N. Smith and J. P. Nolan, "Central venous catheters," *BMJ*, vol. 347, Nov. 2013, doi: 10.1136/BMJ.F6570.
- [61] X. Ge, R. Cavallazzi, C. Li, S. M. Pan, Y. W. Wang, and F. L. Wang, "Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2012, no. 3, p. CD004084, Mar. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD004084.pub3.
- [62] "Central venous catheter - Wikipedia." Accessed: Jun. 16, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Central_venous_catheter
- [71] S. Kozek-Langenecker, C. Fenger-Eriksen, E. Thienpont, and G. Barauskas, "European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the elderly," *Eur J Anaesthesiol*, vol. 35, no. 2, pp. 116–122, Feb. 2018, doi: 10.1097/EJA.0000000000000705.
- [82] A. Pillai, M. Kathuria, M. del P. Bayona Molano, P. Sutphin, and S. P. Kalva, "An expert spotlight on inferior vena cava filters," *Expert Rev Hematol*, vol. 14, no. 7, pp. 593–605, 2021, doi: 10.1080/17474086.2021.1943350.
- [83] M. T. Ayad and D. L. Gillespie, "Long-term complications of inferior vena cava filters," *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, vol. 7, no. 1, pp. 139–144, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jvsv.2018.01.022.
- [84] D. M. Sella and W. A. Oldenburg, "Complications of inferior vena cava filters," *Semin Vasc Surg*, vol. 26, no. 1, pp. 23–28, Mar. 2013, doi: 10.1053/J.SEMVASCSURG.2013.04.005.
- [85] "Medical Device Material Safety Summaries | FDA." Accessed: May 23, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/science-and-research-medical-devices/medical-device-material-safety-summaries>.
- [88] Kwok M. Ho, Ph.D. et al., "A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients", *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa1806515.
- [89] Irfan Shafi et al., "Catheter-Directed Thrombolysis of Pulmonary Embolism", *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
- [90] Khadeejah Hussain Al Huraiz, "Evaluating Compliance Rates in Thromboprophylaxis: Key Insights and Implications for Patient Safety in ICU Care", *Sch. J. App. Med. Sci.*, 2014; 2(6H): 3484-3493, DOI: 10.36347/sjams.2014.v02i06.128.
- [91] Patricia Chaney, "How to avoid pressure injury from IPC use", [Online] CardinalHealth.
- [92] Mohamed M. Harraz et al., "Pharmacomechanical thrombectomy in management of pulmonary embolism", *Harraz et al. Egypt J Radiol Nucl Med* (2024) 55:185, <https://doi.org/10.1186/s43055-024-01359-z>.
- [93] NICE, "Ultrasound-enhanced, catheter-directed thrombolysis for PE", ISBN 978-1-4731-1242-1, www.nice.org.uk/guidance/ipg524.
- [94] David Green, MD et al., "USE OF MECHANICAL PROPHYLAXIS IN THE CRITICALLY ILL NONSURGICAL PATIENT", *New York University, Electronic ISSN 1944-0030*.
- [95] Zied Ltaief et al., "Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in High-Risk Pulmonary Embolism: A Case Series and Literature Review", *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23(6): 193, <https://doi.org/10.31083/j.rcm2306193>.
- [96] Castiglione SA & Landry T. What evidence exists that describes the efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism (VTE) in adult surgical patients? *Rapid Review Evidence Summary*. McGill University Health Centre; July 2015.
- [97] Elliott J, Ng L, Meredith C, Mander G, Thompson M, Reynolds L. Interventions to manage occluded central venous access devices: An umbrella review. *The Journal of Vascular Access*. 2024;1–9. DOI: 10.1177/11297298241246092. Available at: <https://journals.sagepub.com/home/jva>.
- [100] Long-term complications of inferior vena cava filters. Ayad MT, Gillespie DL., *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019 Jan;7(1):139-144. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.01.022. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30126794 Review.
- [101] Long-term computed tomography follow-up results of strut penetration of inferior vena cava filters. Yang SS, Yun WS. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019 Sep;7(5):646-652. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.03.013. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31231055