

Horizon Scanning report No. 17

**Pacemaker miniaturizzati senza
elettrocatteteri ed impiantabili per via
transcateterale**

Dicembre 2014

Metodi

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Province Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'ASSR-RER è membro della RIHTA e collabora allo sviluppo di progetti HTA comuni.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it

Il presente documento deve essere citato come:

Paone S, Trimaglio F, Migliore A, Maltoni S, Vignatelli L. Pacemaker miniaturizzati senza elettrocateretri ed impiantabili per via transcateterale Roma, Dicembre 2014.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Area Funzionale Innovazione, sperimentazione e sviluppo
Via Valadier, 37 - 00193 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono, pertanto, non definitive e di carattere provvisorio.

Autori

Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:

Simona Paone (Agenas)

Fabio Trimaglio (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – ASSR)

Antonio Migliore (Agenas)

Susanna Maltoni (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – ASSR)

Luca Vignatelli (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – ASSR)

Ricerche bibliografiche effettuate da:

Maria Camerlingo (Agenzia Regionale Emilia Romagna)

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Marina Cerbo (Agenas), Luciana Ballini (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – ASSR), Alessandra Lo Scalzo (Agenas), Giuseppe Di Pasquale (AUSL Bologna, TBC).

Nome della tecnologia/procedura: **Pacemaker miniaturizzati senza elettrocateri ed impiantabili per via transcateterale**

Popolazione target

La popolazione target per i pacemaker miniaturizzati senza elettrocateri ed impiantabili per via transcateterale è costituita da pazienti con aritmia cardiaca che necessitano di elettrostimolazione monocamerale ventricolare. In accordo con le linee guida 2013 della Società Europea di Cardiologia (ESC), questo tipo di elettrostimolazione è raccomandato come prima linea di trattamento nella fibrillazione atriale (FA) con blocco atrioventricolare (AV) (con o senza malattia del nodo del seno) e come terza linea nei blocchi AV senza FA. Stando alle informazioni presenti nei registri nazionali di alcune società europee di elettrofisiologia cardiaca [Coma SR, 2011; Cunningham D 2010; Markewitz A, 2010; Proclemer A, 2010; Swedish 2010, Tuppin P, 2011], nei pazienti trattati con sistemi di elettrostimolazione permanente, la stimolazione monocamerale ventricolare rappresenta il 21-32% del totale.

Descrizione della procedura e della tecnologia

I pacemaker cardiaci convenzionali sono ormai considerati sicuri ed efficaci se utilizzati secondo linee guida [European Society of Cardiology, 2013]. Un pacemaker tradizionale (chiamato anche sistema di *pacing*) consiste di un generatore di impulsi e di uno o più (fino a tre) elettrocateri, dedicati alla stimolazione. Il generatore di impulsi contiene la batteria e tutti i circuiti di rilevamento, temporizzazione e output, ed è posto in una tasca sottocutanea o sub-muscolare, ricavata sulla parete toracica. Gli elettrocateri sono inseriti per via transvenosa e fatti avanzare verso il ventricolo/atrio destro (o verso entrambi), all'interno del quale sono fissati al tessuto cardiaco [DLA Piper Australia, 2013].

Diverse sono le complicanze riportate in letteratura associabili alla procedura o a parti del sistema stesso. Le complicanze a breve termine possono riguardare il generatore di impulsi (ad esempio, ematomi, lesioni cutanee, infezioni della tasca) o l'impianto degli elettrocateri (pneumotorace, tamponamento cardiaco, dislocazione dell'elettrocatero stesso) [Udo EO, 2012]. Le complicanze a lungo termine coinvolgono principalmente gli elettrocateri, i quali possono essere responsabili di ostruzione venosa, soggetti a interruzioni dell'isolamento e/o rottura del conduttore, e causare infezioni. Ulteriori criticità possono presentarsi nel corso dell'eventuale estrazione degli elettrocateri, procedura questa, associata ad un elevato profilo di rischio [Borek P, 2008].

I primi sforzi verso la progettazione di sistemi di stimolazione cardiaca impiantabili senza elettrocateri risalgono agli anni '70 (su cani) [Spickler JW, 1970] ma solo recentemente la tecnologia ha raggiunto il mercato per applicazioni cliniche sull'uomo. Il presente report di Horizon Scanning (HS) si concentra sui pacemaker miniaturizzati senza elettrocateri impiantabili per via transcateterale.

La tecnologia consiste di un dispositivo intracardiaco autonomo (di dimensioni estremamente ridotte) che include elettronica, batteria e cateteri di stimolazione. La stimolazione avviene in una sola camera. Il

dispositivo viene impiantato per via transvenosa, tramite una guida orientabile, e viene fissato al tessuto cardiaco mediante diversi approcci (ad esempio, uncini metallici o ganci elicoidali). Il dispositivo è completamente espantabile e riposizionabile [Reddy VY, 2014].

Importanza clinica e peso della malattia

Per aritmia si intende ogni situazione non classificabile come ritmo cardiaco normale, inteso come ritmo sinusale, e normale conduzione AV. Durante il ritmo sinusale, la frequenza cardiaca è nell'intervallo di normalità, l'elettrocardiogramma presenta un'onda-P normale e la frequenza è stabile [Levy S, 2014]. Le aritmie che necessitano di elettrostimolazione cardiaca possono avere diversa origine eziologica e l'identificazione precoce delle cause potenzialmente reversibili rappresenta il primo passo verso il trattamento. Nel caso non venga individuata una causa reversibile di aritmia, la decisione sull'impianto di un pacemaker permanente è guidata da due fattori principali: la presenza di sintomi associati all'aritmia e il possibile peggioramento delle alterazioni del ritmo. I sintomi comprendono vertigini, stordimento, sincope, stanchezza e scarsa tolleranza all'esercizio fisico; una correlazione diretta tra i sintomi e l'aritmia aumenta la probabilità di raccomandazione all'impianto del pacemaker [Hayes DL, 2014a].

La prevalenza delle aritmie che necessitano del trattamento permanente di elettrostimolazione cardiaca è sconosciuta, tuttavia, nel 2011 in Europa sono stati impiantati 938 pacemaker per milione di abitanti [ESC Guidelines 2013].

Le indicazioni più frequenti all'impianto di pacemaker sono la bradicardia persistente – dovuta a malattia del nodo del seno o a blocco AV acquisito di tipo 2 – e la bradicardia intermittente documentata – dovuta a malattia del nodo del seno o a blocco AV intermittente/parossistico (inclusa la fibrillazione atriale con bassa conduzione ventricolare) [ESC Guidelines 2013; Hayes DL, 2014a]. Altre indicazioni sono meno comuni e comprendono il blocco di branca sintomatico (con sincope inspiegata), la sincope neurogena e cause iatrogene (ad esempio, post-ablazione del nodo AV) [Hayes DL, 2014a].

La bradicardia sinusale è un ritmo nel quale un numero di impulsi inferiore al normale viene generato dal nodo seno-atriale. Si definisce normale frequenza cardiaca un numero compreso tra 60 e 100 battiti per minuto, mentre la bradicardia sinusale è definita come un ritmo del seno con una frequenza inferiore a 60 battiti per minuto [Ganz L, 2014]. La bradicardia sinusale è dovuta a disfunzione primaria del nodo del seno (malattia del nodo del seno) o ad altre patologie (attività vagale eccessiva, infarto acuto del miocardio, apnea ostruttiva del sonno, farmaci, etc.) [Ganz L, 2014].

Il blocco AV è definito come un ritardo o interruzione nella trasmissione di un impulso, sia esso transitorio o permanente, dall'atrio verso il ventricolo dovuto ad alterazione anatomica o funzionale del sistema di conduzione. La conduzione può essere ritardata, intermittente o assente. La terminologia di uso comune include blocchi AV di primo grado (rallentamento nella conduzione senza perdita di battiti), blocchi AV di secondo grado (perdita di battiti, spesso seguendo una cadenza regolare, ad esempio 2:1, 3:2 o blocchi di grado superiore), blocchi AV di terzo grado o completi [Sauer WH, 2014].

Una volta stabilito che la bradicardia o un'alterazione della conduzione necessitano di elettrostimolazione permanente, si deve scegliere la modalità di elettrostimolazione più appropriata per il paziente. Diverse tecniche e tipologie di pacemaker sono stati sviluppati per ristabilire o mantenere un battito cardiaco regolare. I pacemaker adatti al trattamento della bradicardia possono essere mono o bi-camerale: i pacemaker mono-camerale possiedono un elettrocatteter per la trasmissione di impulsi all'atrio destro oppure al ventricolo destro; i pacemaker bi-camerale di norma hanno due elettrocatteteri, uno per l'atrio destro e uno per il ventricolo destro, e permettono un raggiungimento/mantenimento del ritmo cardiaco in modo più simile alla normale attività cardiaca. Inoltre i pacemaker sono forniti di un catetere, posto nell'atrio o nel

ventricolo, per il monitoraggio della naturale attività elettrica del cuore [Hayes DL, 2014b]. Per facilitare l'uso e la comprensione dei pacemaker è stato sviluppato un codice di classificazione standardizzato (cfr. Appendice 1): The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing [Bernstein AD, 2002].

Le complicanze a breve e lungo termine del trattamento con pacemaker sono attorno al 12.4% e 9.2% rispettivamente [Udo EO, 2012]. Il tasso di complicanze complessivo aumenta in modo netto col diminuire dei volumi di attività del singolo operatore e del centro. Le complicanze dovute agli elettrodi sono la prima causa di re-intervento a seguito di impianto di pacemaker e si verificano nel 3.6% dei pazienti [Kirkfeldt RE, 2011] ed in particolare interessano per il 4.3% degli elettrocateri posizionati nel ventricolo sinistro, il 2.3% di quelli posizionati nell'atrio destro e il 2.2% di quelli presenti nel ventricolo destro. La maggior parte delle complicanze dovute ad impianto di pacemaker avviene durante il ricovero ospedaliero o durante i primi 6 mesi dall'impianto [Kirkfeldt RE, 2011, Udo EO, 2012]. Le complicanze precoci (quelle che insorgono dopo 6-8 settimane dall'impianto) vanno dal 5.7% al 12.4% [Udo EO, 2012]. Dopo questo periodo, il tasso di complicanze decresce, ma rimane rilevante, variando dal 4.8% dei casi a 30 giorni, al 5.5% a 90 giorni e al 7.5% a 3 anni [Ellenbogen, KA, 2003]. Il tasso di complicanze a lungo termine è del 15.6, 18.3 e 19.7% a 1, 3 e 5 anni rispettivamente [Udo EO, 2012]. In 6 mesi di follow-up, l'aggiornamento o revisione del dispositivo è associato ad un rischio di complicanze che varia dal 4% dei pazienti che hanno necessitato solamente della sostituzione del generatore al 15.3% dei pazienti che hanno necessitato della sostituzione o dell'aggiornamento del generatore in combinazione con uno o più inserimenti transvenosi di elettrodi [Poole JE, 2010]. Gli eventi avversi più frequenti sono la dissezione o perforazione del seno coronarico, l'effusione pericardica o il tamponamento cardiaco, il pneumotorace o l'emotorace, problemi dovuti agli elettrodi e infezioni. Durante l'impianto può verificarsi anche il decesso del paziente. Gli ematomi sono piuttosto frequenti (2.9-9.5% dei casi) e sono normalmente trattati in maniera conservativa. Le infezioni da pacemaker sono una delle più preoccupanti complicanze post-intervento e la loro incidenza varia tra il 1.82 e il 1.90 per 1000 dispositivi/anno dopo il primo impianto [Johansen JB, 2011].

Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Sono stati identificati 2 sistemi classificabili come "pacemaker miniaturizzati senza elettrocateri impiantabili per via transcateterale": il sistema Micra Transcatheter Pacing System (Micra TPS), prodotto da Medtronic, Inc., e il sistema NanoStim Leadless Pacemaker, prodotto da St. Jude Medical, Inc.

Entrambi i sistemi offrono una stimolazione monocamerale attraverso un dispositivo intracardiaco autonomo che viene impiantato per via transvenosa usando uno specifico catetere (delivery system) e fissato all'interno del ventricolo destro attraverso degli uncini metallici (Micra) o una singola elica metallica rivestita di farmaco (NanoStim). Entrambi i sistemi sono completamente espianabili e riposizionabili per mezzo di uno specifico sistema di recupero. Il peso di Micra è 1,75 g per un volume di 0,8 cm³ (25,9 mm di lunghezza e diametro massimo di 6,7 mm) [sito Medtronic Inc]. Il peso di NanoStim è 2 g per un volume di 1 cm³ (42,3 mm di lunghezza e diametro massimo di 6 mm) [sito St. Jude Medical]. Il produttore ha dichiarato che è raccomandato l'utilizzo di un catetere da 18F per l'impianto e si prevede una durata della batteria pari a 9,8 anni al 100% di stimolazione a 2,5 V, 0,4 ms, 60 ppm [informazioni fornite da St. Jude Medical, Inc.].

- Medtronic Inc. prevede di ottenere la marcatura CE per Micra TPS nel corso del 2015; L'approvazione da parte della FDA è prevista per il periodo 2017-2018.

- NanoStim ha ricevuto il marchio CE nel 2013; il primo impianto è stato eseguito negli USA, nel mese di Febbraio 2014, all'interno di uno studio *Investigational Device Exemption (IDE)* disegnato per l'approvazione da parte della FDA.

Per quanto riguarda la popolazione target per i due sistemi, i produttori dichiarano rispettivamente:

- il sistema NanoStim di St. Jude Medical si propone di trattare i pazienti con una delle seguenti condizioni [informazioni fornite da St. Jude Medical, Inc.]:
 - *fibrillazione atriale cronica con 2 o 3 blocchi atrioventricolare (BAV) o blocchi di branca bifascicolare (BBB);*
 - *ritmo sinusale normale con 2 o 3 BAV o BBB e un basso livello di attività fisica o basse aspettative di vita;*
 - *bradicardia sinusale con pause infrequenti o sincope non spiegata dai risultati elettrofisiologici.*

il sistema Micra TPS di Medtronic Inc. si propone di trattare i pazienti indicati per "stimolazione ventricolare monocamerale o impianto di pacemaker tramite approccio mini-invasivo" [informazioni fornite da Medtronic, Inc.].

| Nome prodotto [Produttore] | Distributore | Marchio CE | RDM FD | A |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Micra™ Transcatheter Pacing System (TPS) [Medtronic, Inc.] | Medtronic Italia, S.p.A. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nanostim™ Leadless Pacemaker [St. Jude Medical, Inc.] | St. Jude Medical Italia, S.p.A. | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Contesto di utilizzo

I pacemaker miniaturizzati senza elettrocaterteri impiantabili per via transcateterale vengono utilizzati nel medesimo contesto dei pacemaker convenzionali (cioè, laboratorio di cateterismo cardiaco o sala operatoria). L'impianto viene eseguito in regime di ricovero; al paziente, che comunque rimane sveglio per tutta la procedura, vengono somministrati sedativi e anestetici locali. Generalmente è necessario un periodo di osservazione di 24 ore.

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Domicilio | <input checked="" type="checkbox"/> Ospedale | <input type="checkbox"/> Ambulatorio |
| <input type="checkbox"/> Pronto Soccorso | <input type="checkbox"/> Altro: Day-Surgery | |

Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

A livello mondiale, il sistema Micra TPS è attualmente disponibile esclusivamente per uso sperimentale e non è in commercio. Il lancio sul mercato italiano è previsto durante il 2015. Un ospedale pubblico italiano (Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa) è attualmente coinvolto nello studio Micra Transcatheter Pacing Study (informazione fornita da Medtronic, Inc.).

A livello mondiale, il sistema NanoStim è attualmente disponibile solo all'interno di studi clinici. La commercializzazione è prevista durante la seconda metà del 2015, in relazione ai risultati degli studi in corso. Quattordici ospedali italiani sono coinvolti nello studio LEADLESS attualmente in corso: al momento della stesura del presente report (Ottobre 2014), sono stati effettuati 32 impianti in Italia. Nel complesso, più di 360 dispositivi sono stati impiantati in tutto il mondo (informazioni fornite da St. Jude Medical, Inc.).

| | | |
|--|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Pre-marketing | <input checked="" type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi | <input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi |
| <input type="checkbox"/> In commercio da > 12 mesi | <input type="checkbox"/> Non identificato | |

Comparatori

Il principale comparatore della tecnologia analizzata in questo report è rappresentato da ogni pacemaker adatto alla elettrostimolazione monocamerale ventricolare (stimolazione ventricolare, rilevazione ventricolare, inibizione in risposta al battito rilevato: stimolazione VVI-VVIR secondo la classificazione Revised NASPE/BPEG Generic Code, Bernstein 2002, cfr. Appendice 1).

Efficacia e sicurezza

La ricerca bibliografica è stata eseguita su PubMed, Cochrane Library ed Embase nel giugno 2014 (per maggiori dettagli vedere la sezione "Ricerche bibliografiche"). Sono stati inclusi gli studi che riportavano dati su sicurezza, efficacia assoluta o relativa di pacemaker senza elettrocatereteri adatti ad una elettrostimolazione VVI-VVIR. Non sono stati applicati criteri di esclusione sulla base della tipologia di studio o della lingua. Abstract, editoriali, e studi su animali o cuori umani rianimati sono stati esclusi. ClinicalTrial.gov è stato consultato per verificare gli studi in corso (per maggiori dettagli vedere la sezione "Ricerche bibliografiche").

In seguito al processo di selezione della letteratura (cfr. "Ricerche bibliografiche"), uno studio primario [Reddy VY, 2014] e un Technology Alert del NIH HSC [NIHR 2014a] sono stati inclusi per il Nanostim, mentre un Technology Alert del NIH HSC [NIHR 2014b] è stato incluso per il Micra.

La "Sezione delle evidenze" del primo Technology Alert del NIH HSC [NIHR 2014a] è basata solamente sull'abstract di una comunicazione presentata ad un convegno [Reddy VY, 2013], tipologia di documento che non rispetta i nostri criteri di inclusione, mentre il secondo Technology Alert [NIHR 2014b] è basato solamente sulle informazioni fornite dal produttore.

Lo studio primario incluso [Reddy 2014] è uno studio multicentrico, prospettico, non randomizzato e non controllato sulla sicurezza e sulla performance tecnica di un pacemaker senza elettrocatereteri completamente autonomo [Nanostim]. I pazienti con indicazione ad elettrostimolazione mono-camerale (ventricolo destro)

(VVIR) erano eleggibili all'impianto del dispositivo. Le indicazioni all'impianto includevano (1) la fibrillazione atriale (FA) permanente con blocco atrioventricolare (AV) (inclusa la FA con risposta ventricolare lenta), (2) il ritmo sinusale normale con blocchi AV di secondo e terzo grado con basso livello di attività fisica o breve aspettativa di vita, o (3) bradicardia sinusale con pause infrequenti o sincope inspiegata dopo accertamenti elettrofisiologici (ad esempio, tempi di conduzione His-Purkinje - intervalli HV -prolungati). Trentatré pazienti (età media 77 anni, $ds\pm 8$, range 53–91; 22 maschi) sono stati sottoposti all'impianto del pacemaker senza elettrocateri e seguiti per 90 giorni. Le indicazioni alla stimolazione cardiaca erano FA permanente con blocco AV ($n=22/33$, 67%), ritmo sinusale normale con blocco AV di secondo o terzo grado con basso livello di attività fisica o breve aspettativa di vita ($n=6/33$, 8%), bradicardia sinusale con pause infrequenti o sincope inspiegata dopo accertamenti elettrofisiologici ($n=5/33$, 15%). L'end-point primario di sicurezza era il tasso di assenza di complicanze, definite come eventi avversi seri dovuti al dispositivo a 90 giorni e misurati in tutti i pazienti impiantati (sia quelli che avevano completato il follow up sia quelli usciti dallo studio a causa di una complicanza). L'end-point secondario di sicurezza era il tasso di successo nell'impianto, definito come la percentuale di soggetti che avevano terminato la procedura di impianto con il pacemaker in funzione. Gli end-points secondari di performance includevano la soglia di stimolazione, l'impedenza di stimolazione, la tensione della batteria, l'ampiezza della curva-R, la percentuale di stimolazione e la carica complessiva delle batterie.

Dieci pazienti su 33 hanno necessitato di un riposizionamento del pacemaker dopo il posizionamento iniziale (4 pazienti hanno avuto bisogno di 1 tentativo riposizionamento, 4 pazienti di 2 tentativi di riposizionamento, 2 pazienti di 3 tentativi di riposizionamento). Tra questi, 5 pazienti (15%) hanno richiesto l'utilizzo di più di un pacemaker durante la procedura, dovuto a: erroneo posizionamento del dispositivo nel ventricolo sinistro ($n=1$), malfunzionamento del meccanismo di rilascio ($n=1$), danneggiamento del catetere di rilascio dovuto alla tortuosità del sistema venoso di vascolarizzazione ($n=1$), danneggiamento del sistema di ancoraggio del dispositivo durante l'inserimento ($n=1$), difficoltà con il meccanismo di deflessione del catetere di rilascio ($n=1$). Ad ogni modo, gli autori riportano un tasso di successo di impianto, in termini di pazienti che hanno terminato la procedura di impianto con successo, del 97% ($n=32$). La durata media della procedura è stata di 28 ± 17 minuti e il tempo medio di dimissione dall'ospedale di 31 ± 20 ore. Sono stati riportati tre eventi avversi dovuti al dispositivo. Di questi un evento avverso grave è riferito ad un uomo di settant'anni affetto da FA persistente a risposta lenta e con precedente infarto renale embolico, il quale ha sviluppato un tamponamento cardiaco con collasso emodinamico dopo il riposizionamento nell'apice del ventricolo destro del pacemaker e la manipolazione del catetere di rilascio. Il paziente è stato sottoposto a immediata inversione della terapia anticoagulante, drenaggio pericardico percutaneo e sternotomia mediana in emergenza con bypass cardiopolmonare e riparazione chirurgica della perforazione dell'apice del ventricolo destro. Nel quinto giorno post-operatorio il paziente ha sviluppato una emiplegia sinistra acuta attribuibile ad infarto ischemico dell'arteria cerebrale destra con edema cerebrale progressivo. Il paziente è deceduto nel diciottesimo giorno post-operatorio. Un secondo paziente di 86 anni, sottoposto ad impianto di pacemaker per un blocco AV di secondo grado, è stato re-ospedalizzato 2 giorni dopo l'intervento a causa di sincopi ricorrenti. Il monitoraggio cardiaco durante il ricovero ha mostrato una tachicardia monomorfa ventricolare a 260 bpm, accompagnata da sincope. Il pacemaker è stato rimosso nel quinto giorno post-impianto e indagini seguenti hanno evidenziato una cardiopatia coronarica non stenotica ed un'area cicatrizzata nella parete postero-basale del ventricolo sinistro. In seguito il paziente è stato sottoposto all'impianto di un sistema di defibrillazione-cardioversione monocamerale ed a terapia β -bloccante. Il paziente è stato re-ospedalizzato circa 2 settimane dopo per shock ripetuti dovuti al sistema di defibrillazione-cardioversione attribuibili ad una tachicardia ventricolare a 260 bpm. In un terzo paziente il dispositivo è stato erroneamente impiantato nel ventricolo sinistro. Il paziente aveva un forame ovale pervio attraverso il quale la guaina flessibile di rilascio è inavvertitamente passata, consentendo l'accesso al ventricolo sinistro. Anche se il

paziente non è incorso in conseguenze cliniche permanenti, è possibile che, non fosse stato riconosciuto l'evento, avrebbe potuto riportare danni clinici.

Tre pazienti (9%) sono stati re-ospedalizzati entro 90 giorni, 1 paziente per un elevato INR (=9.3, senza sanguinamento), 1 paziente per l'esacerbazione acuta di una broncopneumopatia ostruttiva cronica e 1 paziente per la succitata tachicardia ventricolare. Non si sono registrati casi di lesioni vascolari (trombosi venosa profonda, ematoma femorale, fistola o pseudo aneurisma) per le quali sia stato necessario intervenire, che abbiano causato disabilità di lungo periodo o che abbiano comportato un'ospedalizzazione prolungata. Dato il periodo di breve follow-up dello studio, non sono stati valutati esiti a medio e lungo termine: quali il rischio di malposizionamento, la fattibilità di rimozione del dispositivo in caso di infezione/malfunzionamento, etc.. Pertanto il profilo di sicurezza a medio e lungo termine così come gli aspetti di mantenimento post-impianto del dispositivo restano inesplorati e sconosciuti.

Nessun esito clinico di efficacia è stato valutato in questo studio.

Attualmente sono in corso tre studi su pacemaker senza elettrocateri (per maggiori dettagli cfr. Tabella 1), uno sul dispositivo Micra Transcatheter (Medtronic) (NCT02004873) e due sul dispositivo Nanostim (St. Jude Medical) (NCT02030418, NCT02051972). Tutti e tre gli studi non sono RCT, non hanno un comparatore, arruolano pazienti con indicazioni a pacemaker VVI e sono in fase di reclutamento. Lo scopo dichiarato dei tre studi è la valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei pacemaker senza elettrocateri, anche se l'assenza di comparatore e randomizzazione impedirà ogni conclusione in merito all'efficacia. La data di completamento (quando riportata) varia da giugno 2018 a marzo 2020.

Durante la stesura del presente report, St. Jude Medical ha inviato al Ministero della Salute italiano un "Important Medical Device Information" su "Nanostim™ Leadless Pacemaker & Delivery System Catheter, Model" (29 luglio 2014) S1DLCP. St. Jude Medical informa sulla conduzione di una "Field Safety Corrective Action" spontanea, "dopo aver osservato un numero limitato di eventi avversi da effusioni pericardiche nello studio Post Market clinical Follow up (PMCF)" (The Leadless Observational Study, NCT02051972). St. Jude Medical informa che i fattori che hanno portato agli eventi di effusione pericardica durante la procedura di impianto includono la selezione dei pazienti e la tecnica di impianto. Per queste ragioni, le seguenti tre azioni sono state implementate: 1) revisione delle istruzioni per l'uso (IFU), con inclusione di nuovi avvisi, cautele e chiarimenti sulle modalità di impianto; 2) emendamenti al protocollo di studio PMCF per allinearli alle istruzioni riviste per l'uso; e 3) ulteriore formazione di tutti i medici interventisti e del personale della St. Jude Medical in merito alle varie fasi e alle migliori pratiche di impianto nonché alle variazioni al protocollo di studio PMCF. Lo studio PMCF è stato fatto re-iniziare secondo il nuovo protocollo di studio. In totale, nei 27 centri partecipanti sono stati arruolati 161 pazienti dei 1000 previsti.

Benefici potenziali per i pazienti

I benefici attesi dei sistemi di elettrostimolazione impiantabili miniaturizzati e senza elettrocateri, sono: un più basso rischio di complicanze, tempi di intervento più brevi, riduzione della degenza ospedaliera, ridotta esposizione alla fluoroscopia per pazienti e operatori, così come l'assenza di protuberanze e cicatrici, miglioramenti nello stile di vita e nella qualità della vita in generale. È altrettanto attesa la riduzione del carico di lavoro dovuto alla gestione degli elettrodi ed alle complicanze dovute alla tasca toracica ed alla ripetizione delle procedure [NIHR HSC, 2014(a); NIHR HSC, 2014(b)].

| | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza | <input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della morbidità | <input checked="" type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori) |
| <input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente | <input type="checkbox"/> Altro: | <input type="checkbox"/> Non identificati |

Costo della tecnologia

I pacemaker miniaturizzati senza elettrocateri impiantabili per via transcateterale si propongono come alternative all'impianto di pacemaker convenzionale.

Secondo quanto dichiarato da Medtronic Inc.:

- Il Sistema Micra™ Transcatheter Pacing System (TPS) è ad oggi sotto valutazione e non è ancora disponibile in commercio. Non sono ad oggi disponibili neppure valutazioni economiche del dispositivo prodotto. Medtronic Inc. comparerà i costi delle complicanze associate con il Sistema Micra basando la valutazione sui dati derivanti dai singoli bracci dello studio clinic comparandoli con i costi delle complicanze da impianto di pacemaker per via transvenosa.

Secondo quanto dichiarato da Saint Jude Medical:

- Ad oggi non sono disponibili valutazioni economiche sul sistema Nanostim™. Le voci principali e i costi relativi per singola procedura sono:
 - N.1 Pacemaker e catetere (*delivery system*): € 11,500
 - N. 1 Sistema di recupero (*retrieval*) – non sempre necessario: € 6,000

Il prezzo della tecnologia dipenderà dai locali accordi commerciali con le singole strutture.

In base al decreto del Ministero della Salute (12 ottobre 2012 “Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale”) il rimborso del DRG 551 (Impianto di Pacemaker cardiaco permanente con diagnosi cardiovascolare maggiore o di defibrillatore automatico (AICD) o di generatore di impulsi) è pari a € 9,384 e a € 4,756 per il DRG 552 (Altro impianto di pacemaker cardiaco permanente senza diagnosi cardiovascolare maggiore).

| | | |
|--|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa | <input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda | <input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti |
| <input type="checkbox"/> Nuove voci di costo | <input type="checkbox"/> Altro: | <input type="checkbox"/> Non identificati |

Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

Impatto strutturale

I pacemaker miniaturizzati senza elettrocatereteri impiantabili per via transcateterale richiedono un fabbisogno strutturale simile a quello dei pacemaker tradizionali, con la differenza che la creazione della tasca sottocutanea (mediante dissezione smussa e con mezzo tagliente) non è necessaria.

| | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature | <input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile sempre | <input type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche |
| <input checked="" type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature | <input type="checkbox"/> Altro: | <input type="checkbox"/> Non identificato |

Impatto organizzativo

Da punto di vista dell'impatto organizzativo, il personale coinvolto durante la procedura è il medesimo dell'impianto tradizionale di pacemaker. Il produttore provvede alla formazione del personale coinvolto durante la procedura. Con riferimento alla curva di apprendimento sono attesi i dati dagli studi clinici e dagli studi in corso.

| | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure | <input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione | <input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori |
| <input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure | <input type="checkbox"/> Altro: | <input type="checkbox"/> Non identificato |

Osservazioni conclusive

L'utilizzo dei pacemaker senza elettrocatereteri è inteso per pazienti che attualmente necessitano di elettrostimolazione mono-camerale ventricolare (stimolazione VVI-VVIR). La maggior parte di questi pazienti è affetto da FA con blocchi AV. Stando a quanto riportato nei registri di alcune società europee di elettrofisiologia cardiaca, questa modalità di elettrostimolazione è applicata nel 21-32% dei pazienti trattati con elettrostimolazione.

Ad oggi il nuovo dispositivo è impiantato soltanto in ambito di sperimentazione clinica.

Attraverso la ricerca sistematica della letteratura, è stato trovato solamente uno studio sul Nanostim che presenta un disegno non comparativo in aperto ed include 33 pazienti con indicazione clinica ad elettrostimolazione del ventricolo destro. Nessun esito clinico di efficacia è stato valutato, e sebbene gli autori dichiarino un elevato tasso di successo nell'impianto, si può tuttavia evidenziare come i dati riportati mostrino per 5 pazienti la necessità di utilizzare più di un pacemaker senza elettrocatereteri. In merito alla sicurezza, 3 pazienti sono incorsi in seri eventi avversi correlati al dispositivo e in un caso il paziente è deceduto. Dato il periodo di breve follow up dello studio, il profilo di sicurezza a medio e lungo termine, così come gli aspetti di mantenimento post-impianto del dispositivo, restano inesplorati e sconosciuti.

Nessun dato clinico è disponibile per il dispositivo Micra (Medtronic).

Recentemente, la St. Jude Medical Inc. ha emendato il protocollo dello studio Nanostim™ Leadless Pacemaker System Post Market clinical Follow up (NCT02051972), rivedendo i criteri di elegibilità dei pazienti e la tecnica di impianto in seguito ad un certo numero di eventi avversi da effusione pericardica osservati.

L'adozione di un registro sull'uso di questi nuovi dispositivi, a cura di un ente pubblico indipendente, è un punto cruciale per il monitoraggio degli impianti di pacemaker in relazione ai potenziali benefici per i pazienti.

Prospettive future

Entrambi i produttori, Medtronic Inc e St. Jude Medical Inc., stanno sviluppando strategie per fornire elettrostimolatori bi-camerale come evoluzione degli attuali sistemi di elettrostimolazione impiantabili miniaturizzati e senza elettrocateri.

Tre studi non comparativi sono attualmente in corso (1 su Micra e 2 su Nanostim). Questi studi mirano a valutare solamente esiti di sicurezza e procedurali. La mancanza di comparazione e randomizzazione impedirà ogni conclusione in merito all'efficacia.

Tabella 1: Sommario degli studi sui pacemaker senza elettrocateri registrati in ClinicalTrials.gov*.

| Numero studio: "Titolo ufficiale" | Dispositivo utilizzato | Patologia | Obiettivo | Outcome primario | Disegno di studio | Gruppi dello studio | | Arruolamento [pazienti] Paesi coinvolti | Data (Inizio - Completamento) | Stato |
|--|------------------------|--|--|--|---|---------------------|--------------|--|----------------------------------|--------------------------------|
| | | | | | | Sperimentale | Comparatore | | | |
| NCT02004873 Micra Transcatheter Pacing Study | Pacemaker Micra | Indicazioni di classe I e II all'impianto di pacemaker ventricolari monocamerale secondo le Linee Guida ACC/AHA/HRS del 2001 e ogni LG nazionale | Valutazione di sicurezza ed efficacia del sistema di elettrostimolazione transcaterale Micra e valutazione della performance di lungo periodo. | Tasso di assenza di complicanze (maggiori) dovute al dispositivo Micra o alla procedura d'impianto, 6 mesi post-intervento. PCT (Pacing capture threshold) alla visita del 6° mese post-impianto, dove il successo è definito come PCT \leq 2 volt a 0.24 ms di ampiezza d'impulso e l'aumento dall'impianto è \leq 1.5 volt. | (Intervention model) Single Group Assignment | Dispositivo Micra | Non presente | Previsti: 780 Genere: entrambi Età: dai 18 anni Stati Uniti, Austria, Cina, Repubblica Ceca, Danimarca, Francia, Germania, Ungheria, Hong Kong, India, Italia, Giappone, Malaysia, Olanda, Russia, Serbia, Singapore, Spagna, Regno Unito | Novembre 2013 Giugno 2018 | Studio in fase di arruolamento |

| | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------------|---|--|--|--|-----------------------------------|--------------|---|--|--------------------------------|
| NCT02030418 The LEADLESS II IDE Safety and Effectiveness Trial for the Nanostim Leadless Pacemaker | Nanostim Leadless Pacemaker | Pazienti con indicazioni all'impianto di pacemaker VVI(R) | Valutazione di sicurezza e efficacia [del dispositivo, <i>ndf</i>]. | Tasso di assenza di complicanze a 6 mesi Soglia di stimolazione e ampiezza dell'onda-R all'interno dell'intervallo terapeutico. | <i>(Interventional Model): Single Group Assignment</i> | Dispositivo Nanostim | Non presente | Previsti: 667 Genere: entrambi Età: dai 18 anni Stati Uniti | Febbraio 2014 Non fornita (Data prevista per il completamento della raccolta dei dati per l'analisi degli outcome primari: Giugno 2015) | Studio in fase di arruolamento |
| NCT02051972 The LEADLESS Observational Study* Nanostim Study for a Leadless Cardiac Pacemaker System | Nanostim leadless pacemaker system | Indicazioni all'impianto di pacemaker VVI(R) | Conferma delle performance cliniche e della sicurezza del sistema di stimolazione cardiaca senza elettrocateri Nanostim secondo la sua destinazione ed istruzioni per l'uso. | Tasso di assenza di complicanze a 90 giorni, dove le complicanze sono definite come evento avverso grave dovuto al dispositivo | <i>(Observational Model) Coorte</i> | Impianto del dispositivo Nanostim | Non presente | Previsti: 1000 Genere: entrambi Età: dai 18 anni Repubblica Ceca, Germania, Olanda, Spagna | Dicembre 2013 Marzo 2020 | Studio in fase di arruolamento |

* Traduzione di una selezione di informazioni originali

** The LEADLESS Observational PMCF Study (informazione fornita dal produttore).

Ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata effettuata nel giugno 2014 utilizzando solo parole chiave per individuare la tecnologia di interesse: *Cardiac Pacing; Wireless Technology, Transcatheter Pacing System, Leadless*.

Gli studi sono stati inclusi se riportavano dati su sicurezza, efficacia di pacemaker senza elettrocatereteri adatti ad una elettrostimolazione VVI-VVIR. Non sono stati applicati criteri di esclusione sulla base né della tipologia di studio né della lingua. Abstract, editoriali e studi su animali o cuori umani rianimati sono stati esclusi. I database sono stati interrogati nel giugno 2014, utilizzando le seguenti strategie:

Pubmed

1. "Pacemaker, Artificial"[Mesh]
2. "Cardiac Pacing, Artificial"[Mesh]
3. 1 OR 2
4. "Wireless Technology"[Mesh]
5. 3 AND 4
6. wireless[ti/] AND (pacemaker[ti/] or pacing[ti/])
7. (leadless OR lead-free) AND (pacemaker OR pacing OR cardiac OR heart OR cardio*)
8. nanostim
9. "Transcatheter Pacing System"
10. Leadless
11. 5 OR 6 OR 7 OR 9 OR 10

Studi identificati: 60

Cochrane library

1. nanostim
2. "lead-less" or leadless or leadfree or "lead-free"
3. MeSH descriptor: [Wireless Technology] explode all trees
4. MeSH descriptor: [Pacemaker, Artificial] explode all trees
5. MeSH descriptor: [Cardiac Pacing, Artificial] explode all trees
6. (4 OR 5) AND 3
7. 6 OR 1 OR 2

Studi identificati: 9 (Central)

Embase

1. leadless
2. nanostim
3. 'wireless communication'/exp
4. 'artificial heart pacemaker'/exp OR 'heart pacing'/exp
5. 2 AND 3
6. 1 OR 2 OR 5

Studi identificati: 118

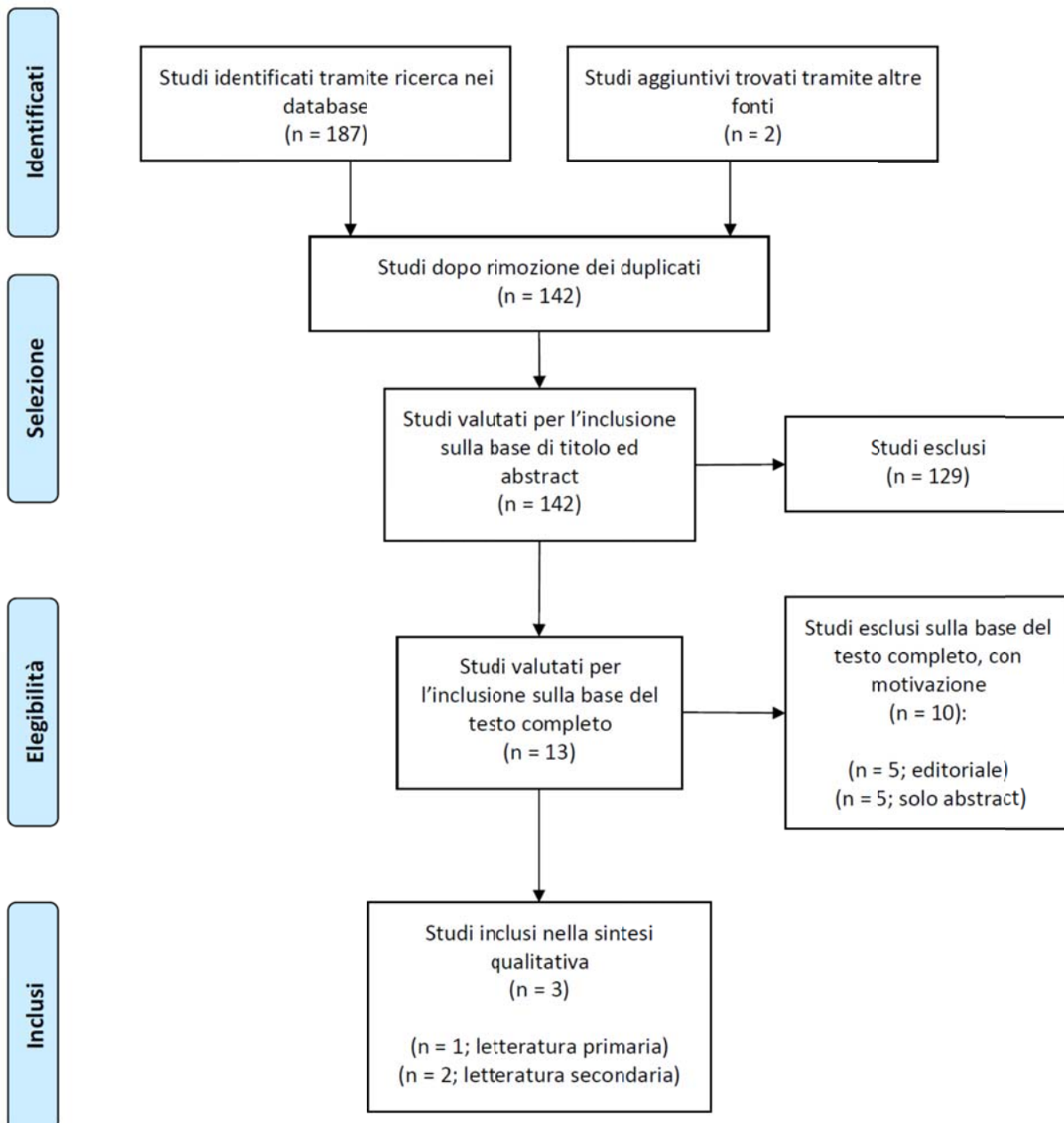
ClinicalTrial.gov

- Keywords: Leadless or nanostim or "Transcatheter Pacing System"

Studi identificati: 8

Studi inclusi: 3

PRISMA Flow Diagram



Bibliografia

Bernstein 2002 - Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25:260-264.

Borek P, Wilkoff B. Pacemaker and ICD leads: strategies for long-term management. Journal of Interventional Cardiology Electrophysiology 2008; 23:59–72.

Coma 2011 - Coma Samartin R, Sancho-Tello de Carranza MJ, Ruiz Mateas F, Leal del Ojo Gonzalez J, Fidalgo Andres 2011 - Fidalgo Andres ML. [Spanish pacemaker registry. Eighth official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2010)]. Rev Esp Cardiol 2011;64:1154–1167.

Cunningham 2010 - Cunningham D, Charles R, Cunningham M, de Lange A. Cardiac Rhythm Management: UK National Clinical Audit 2010. <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/cardiacrhythmmanagement/publicreports/pdfs/Heartrhythm10>.

DLA Piper Australia. New and emerging cardiac technologies in Australia and New Zealand (prepared for HealthPACT; February 2013). Available at <http://nhc.health.govt.nz/system/files/documents/publications/DLA%20Cardiac%20Report.pdf>

Ellenbogen 2003 - Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunas JL, Love JC, HadjisTA, Lee KL, Lamas GA. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. Am J Cardiol 2003;92:740–741.

ESC Guidelines 2013 - Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Heart Journal (2013) 34, 2281–2329

European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013 Aug;15(8):1070-118.

Ganz 2014 – Ganz L. Sinus bradycardia. In UptoDate, Topic 1075 Version 9.0, June 2014

Sauer 2014 – Sauer WH. Second degree atrioventricular block: Mobitz type II. In UptoDate, Topic 910 Version 10.0, June 2014

Hayes 2014a - Hayes DL. Indications for permanent cardiac pacing. In UptoDate, Topic 941 Version 8.0, June 2014

Hayes 2014b - Hayes DL. Modes of cardiac pacing: Nomenclature and selection. In UptoDate, Topic 950 Version 12.0, June 2014

Johansen 2011 - Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection

after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011;32:991–998.

Kirkfeldt 2011 - Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm* 2011;8:1622–1628.

Levy 2014 - Levy S, Olshansky B. Arrhythmia management for the primary care clinician. In *UptoDate*, Topic 961 Version 6.0, June 2014

Markewitz 2010 - Markewitz A. [The German Pacemaker Register]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2010;21:248–255.

Medtronic website. Press release from 9/12/2013
<http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsarticle&id=1883208>
(accessed on 25/07/14).

Micra Transcatheter Pacing Study. *ClinicalTrial gov* 2014. NCT02004873.

NIHR 2014a - NIHR Horizon Scanning Centre. Nanostim Leadless Pacemaker for atrial fibrillation and bradycardia. March 2014.

NIHR 2014b. Micra™ Transcatheter Pacing System for atrial fibrillation and bradycardia. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). *Horizon Scanning Review*. 2014.

Poole 2010 - Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K, Holcomb R. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010;122:1553–1561

Proclemer 2010 - Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, Facchin D, Rebellato L, Zakja E, Gulizia M, Esente P. Trend of the main clinical characteristics and pacing modality in patients treated by pacemaker: data from the Italian Pacemaker Registry for the quinquennium 2003–07. *Europace* 2010;12:202–209.

Reddy 2013 - Reddy VY, Khaikhahan A, Ligon D, Miller MA, Neuzil P. Percutaneous in vivo placement of a novel leadless cardiac pacer: A first-in-man report. *Heart Rhythm* 2013; 10:S108.

Reddy 2014 - Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the leadless trial. *Circulation* 2014; 129:1466-1471.

St. Jude Medical website. Tech Specs. <http://professional-intl.sjm.com/products/crm/leadless-pacemakers/dual-and-single-chamber/nanostim#tech-specs> (accessed on 25/07/14).

Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, Misra SN, Robins KE, LeBoeuf C. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiol*. 1970;3:325–331.

St. Jude 2014, available at <http://professional-intl.sjm.com/products/crm/leadless-pacemakers/dual-and-single-chamber/nanostim#isw>, access 16th July 2014

Swedish 2010 - Swedish ICD and Pacemaker Register. Annual Statistical Report 2010. www.ssi.se

agenas.



AGENZIA NAZIONALE PER
I SERVIZI SANITARI REGIONALI



Agenzia
sanitaria
e sociale
regionale

Regione Emilia-Romagna

pacemakerregistret.se.

The LEADLESS II IDE. ClinicalTrial gov 2014. NCT02030418.

The LEADLESS Observational Study. ClinicalTrial gov 2014. NCT02051972.

Tuppin 2011 - Tuppin P, Neumann A, Marijon E, de Peretti C, Weill A, Ricordeau P, Danchin N, Allemand H. Implantation and patient profiles for pacemakers and cardioverterdefibrillators in France (2008–2009). Arch Cardiovasc Dis 2011;104:332–342.

Udo 2012 - Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KG. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm 2012;9:728–735.

Glossario

BAV: Blocco atrioventricolare

BBB: Blocco di Branca Bifascicolare

FDA: Food and Drug Administration.

IDE: Investigational Device Exemption

RDM: Repertorio Dispositivi Medici

(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternaf.jsp?id=499&menu=repertorio>).

Appendice 1 - The Revised NA SPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing

Le funzioni base dei diversi sistemi di elettrostimolazione sono descritte da un codice di 5 lettere (codice NBG per la nomenclatura dell'elettrostimolazione, Bernstein 2002) (Hayes 2014b).

La posizione I e II indicano la camera nella quale avvengono la stimolazione e la rilevazione del segnale rispettivamente. La lettera "A" indica l'atrio, la "V" il ventricolo, mentre la "D" indica entrambe (ovvero sia l'atrio che il ventricolo).

La posizione III indica la modalità nella quale il pacemaker risponde al segnale rilevato, ovvero sia l'effetto di ogni rilevamento dell'attività elettrica sulla inibizione o attivazione dei successivi impulsi di stimolazione. La lettera "I" indica che il segnale rilevato inibisce la stimolazione (per uno o più cicli). La lettera "T" indica che un impulso d'uscita viene attivato in risposta a un evento rilevato. La lettera "D" indica che ci sono due modalità di risposta.

La posizione IV è utilizzata per indicare la presenza ("R") o l'assenza ("O") di un meccanismo di adattamento della frequenza (modulazione di frequenza).

La posizione V è utilizzata per indicare se la stimolazione multi sito, come sopra descritta, in nessuna delle camere cardiache ("="), uno o entrambi gli atri ("A"), uno od entrambi i ventricoli ("V") o qualsiasi combinazione di A e V come appena descritto ("D").

The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia Pacing (adattato da Bernstein 2002)

| Posizione | I | II | III | IV | V |
|-----------|---|---|--|---|--|
| Categoria | Camera stimolata | Camera rilevata | Risposta al segnale rilevato | Modulazione di frequenza | Stimolazione multisito |
| | O = Nessuna A = Atrio V =Ventricolo D = Entrambe (A+V) | O = Nessuna A = Atrio V =Ventricolo D = Entrambe (A+V) | O = Nessuna T = Triggerato I = Inibito D = Entrambe (T+I) | O = Nessuna R = Modulazione di frequenza | O = Nessuna A = Atrio V = Ventricolo D = Entrambe (A+V) |



Appendice 2 – Importanti informazione sul dispositivo medico

Informazione Importante sul Dispositivo Medico

29 Luglio 2014

Oggetto: Pacemaker Leadless Nanostim™ e catetere del sistema di introduzione, Modello S1DLCP

Egregio Dottore,

St. Jude Medical sta eseguendo un'azione correttiva di sicurezza volontaria relativa al sistema del Pacemaker Leadless Nanostim™. St. Jude Medical è venuta a conoscenza di un numero limitato di eventi avversi di versamento pericardico durante la procedura di impianto. Tali eventi sono stati osservati durante lo studio Post Market clinical Follow up (PMCF). St. Jude Medical ha effettuato un'indagine completa di questi eventi e i risultati sono stati discussi con il comitato direttivo dello studio PMCF. I fattori che hanno contribuito agli eventi di versamento pericardico durante la procedura di impianto includono la selezione dei pazienti e la tecnica di impianto.

Si prega di non impiantare il Pacemaker Leadless Nanostim™ fino a quando sono stati completati i seguenti passaggi.

Nell'ambito della azione correttiva di sicurezza sono in corso di attuazione le seguenti azioni:

- Revisione delle Istruzioni per l'uso (IFU) (v. sintesi delle modifiche nella tabella inclusa nell'allegato) per includere ulteriori avvertenze, precauzioni e chiarimenti sulle pratiche di impianto. Questa revisione è stata approvata dall'Organismo Notificato
- Modifica del protocollo dello studio PMCF per allinearli alla revisione delle IFU
- Formazione aggiuntiva di tutti i medici impiantatori e del personale SJM sul procedimento di impianto e sulle migliori pratiche e sul protocollo PMCF modificato

Lo studio sarà ri-avviato nei centri PMCF solo in seguito al soddisfacimento delle seguenti condizioni:

- Approvazione del protocollo PMCF modificato da parte del Comitato Etico locale e, se del caso, delle Autorità Competenti
- Ri-formazione dei medici impiantatori

Non vi è alcun cambiamento ai requisiti correnti di follow-up del paziente.

Una descrizione dettagliata delle modifiche significative apportate alle istruzioni per l'uso del Pacemaker Leadless NanoStim™ e del catetere del sistema di introduzione Nanostim™ è fornita in allegato.

Si prega di leggere queste informazioni con tutti i membri del vostro staff che necessitano di essere a conoscenza del contenuto di tale comunicazione.

St. Jude Medical è impegnata a fornire prodotti e supporto di altissima qualità. Questa azione è stata comunicata alle autorità competenti appropriate e ai Comitati Etici.

In caso abbiate necessità di ulteriori informazioni o assistenza in merito, Vi preghiamo di contattare il rappresentante locale di St. Jude Medical, il Supporto Tecnico al numero +46 8 474 4147 o gli Uffici di St. Jude Medical Italia al numero +39 039 6074700.

Cordiali saluti,

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping horizontal and vertical strokes, appearing to be the name 'Roland Gerard'.

Roland Gerard
VP, Quality and Regulatory Affairs
St. Jude Medical

**Pacemaker Leadless Nanostim™ e Catetere del Sistema di Introduzione
Nanostim™**

SINTESI DELLE MODIFICHE SIGNIFICATIVE DELLE IFU

| Vecchie Istruzioni per l'Uso | Istruzioni per l'Uso Revisionate |
|--|--|
| Controindicazioni | |
| <p>CONTROINDICAZIONI L'uso di un pacemaker senza elettrocateri potrebbe comportare livelli di rischio più elevati rispetto ai pacemaker di tipo convenzionale, a causa di embolia polmonare accidentale del pacemaker in pazienti che presentano anche una pressione del ventricolo destro elevata o una riserva polmonare ridotta.</p> | <p>CONTROINDICAZIONI REVISIONATE Il pacemaker leadless è controindicato per l'uso in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PA) preesistente (pressione sistolica PA > 40 mmHg o pressione sistolica RV > 40 mmHg) o una malattia polmonare con compromissione fisiologica significativa.</p> |
| Avvertenze | |
| | <p>NUOVA AVVERTENZA Valutare con attenzione i pazienti reduci da un intervento cardiovascolare o vascolare periferico eseguito negli ultimi 30 giorni poiché tale categoria di pazienti potrebbe essere maggiormente a rischio di complicanze.</p> |
| | <p>NUOVA AVVERTENZA L'impianto di un pacemaker leadless Nanostim non deve essere tentato in presenza di una perforazione attiva. Occorre evitare siti di impianto nei quali si sia verificato un precedente evento clinico quale una perforazione o estrazione di un elettrocatero con asportazione di tessuto miocardico poiché questo potrebbe comportare una percentuale più elevata di perforazione.</p> |
| Preparazione della sala e del paziente | |
| <p>PREPARAZIONE DELLA SALA E DEL PAZIENTE L'impianto deve essere eseguito soltanto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in presenza di adeguate strutture di emergenza per la cardioversione e/o la defibrillazione. | <p>PREPARAZIONE DELLA SALA E DEL PAZIENTE REVISIONATA L'impianto deve essere eseguito solo in presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adeguate strutture di emergenza per la cardioversione, la defibrillazione e la rianimazione cardiopolmonare; • un'adeguata apparecchiatura per la fluoroscopia ad alta risoluzione inclusa la capacità di registrare e salvare le immagini, zoomare e ottenere immagini in proiezioni multiple. |
| Inserire il pacemaker leadless Nanostim™ e il catetere del sistema di introduzione Nanostim™ | |
| | <p>NUOVA PRECAUZIONE Non fare avanzare in modo indipendente il catetere di introduzione poiché questo potrebbe fare avanzare l'LP all'esterno della guaina di protezione, lasciando esposta la vite dell'LP con possibile danneggiamento della stessa. Non fare avanzare il dispositivo spingendolo dall'impugnatura o dal catetere di introduzione.</p> |

| Posizionamento del pacemaker leadless Nanostim™ e del catetere del sistema di introduzione Nanostim™ | |
|--|--|
| <p>PRECAUZIONE Ove vi fosse ragione di ritenere che un paziente presenti una parete insolitamente sottile in corrispondenza dell'apice del ventricolo destro (ad esempio: uso di steroidi orali, infarto apicale, storia di ARVD), prendere in considerazione un punto settale inferiore per il posizionamento del pacemaker leadless Nanostim™ (LP).</p> | <p>DA PRECAUZIONE AD AVVERTENZA Per ridurre il rischio di perforazione, prendere in considerazione una sede nella porzione inferiore del setto per il posizionamento del pacemaker leadless (LP) Nanostim™, soprattutto ove vi sia ragione di credere che il paziente abbia una parete particolarmente sottile in corrispondenza dell'apice del ventricolo destro (ad esempio, per uso di steroidi orali, infarto ventricolare destro, storia di ARVD).</p> |
| <p>PRECAUZIONE Se il paziente sveglia avverte una fitta di dolore, potrebbe trattarsi di un segno precoce di perforazione.</p> | <p>PRECAUZIONE ELIMINATA</p> |
| <p>NOTA Non avanzare completamente sino all'apice con la guaina di protezione che ricopre il dispositivo (vedere l'immagine seguente), perché in tal modo si potrebbe verificare una perforazione.</p> | <p>NUOVA AVVERTENZA Non applicare un'eccessiva forza spingendo il catetere di introduzione per non provocare perforazioni.</p> |
| <p>PRECAUZIONE Mantenere in posizione l'LP mentre si tira indietro la guaina di protezione del catetere guida poiché tale movimento potrebbe causare una perforazione o un intreccio.</p> | <p>DA PRECAUZIONE AD AVVERTENZA Mantenere fissa la posizione dell'LP tenendo l'impugnatura del catetere di introduzione sul tavolo del paziente e contemporaneamente arretrare lentamente la guaina di protezione del catetere guida poiché un eventuale movimento potrebbe causare una perforazione o un imbrigliamento.</p> <p>Mantenere ferma l'impugnatura del catetere di introduzione sul tavolo del paziente, senza curvarla, in modo da poter eseguire in modo controllato i relativi movimenti. La guaina di protezione deve essere completamente retratta prima di fare avanzare l'LP verso l'endocardio.</p> |
| Applicare il pacemaker leadless Nanostim™ nell'area ventricolare destra | |
| <p>Nota I giri del manopolo di controllo non corrispondono necessariamente ai giri del dispositivo durante l'impianto.</p> | <p>Nota I giri del manopolo di controllo non corrispondono necessariamente ai giri del dispositivo durante l'impianto. Non superare i 16 clic del manopolo di controllo o 1,25 giri del dispositivo LP.</p> |
| <p>5. Continuare a ruotare lentamente il manopolo di controllo sino a visualizzare 11/4 giri del dispositivo. Contare all'incirca 12-16 clic totali del manopolo di controllo. Non superare i 16 clic durante l'applicazione per evitare di provocare una perforazione.</p> | <p>5. Continuare a ruotare lentamente il manopolo di controllo sino a visualizzare come minimo 1 giro e come massimo 1,25 giri del marker radiopaco del dispositivo. Non superare i 16 clic del manopolo di controllo o la rotazione del marker radiopaco del dispositivo oltre 1,25 giri quando si esegue l'avvitamento, poiché questo potrebbe portare a perforazione.</p> |

| Soglie di stimolazione e sensing di accesso | |
|--|--|
| | <p>NUOVA AVVERTENZA Se il dispositivo non cattura all'ampiezza e alla durata di impulso massima (6,01V/1,5ms) e l'impedenza è >2000 ohm, considerare la possibilità che si sia verificata una perforazione, lasciare il dispositivo in posizione, eseguire un ecocardiogramma e prepararsi ad una possibile pericardiocentesi d'urgenza.</p> |