OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

GEBRUIKSAANWIJZING

Onderdeelnr.: 13-290-008-nl rev. 12

Impulse Dynamics (USA) Inc.
50 Lake Center Executive Parkway
Suite 100, 401 Route 73 N, Bldg. 50
Marlton, NJ 08053

EC REP

Impulse Dynamics Germany GmbH
MAC Main Airport Center
Unterschweinstiege 2-14
60549 Frankfurt am Main, Germany

OPTIMIZER® is een in de Verenigde Staten gedeponeerd handelsmerk in eigendom van Impulse Dynamics.
CCM™ is een handelsmerk van Impulse Dynamics.

De in dit document verstrekte informatie kan zonder voorafgaande kennisgeving worden gewijzigd.

Geen enkel deel van deze handleiding mag in welke vorm of op welke wijze dan ook worden gereproduceerd of overgebracht, inclusief elektronisch en mechanisch, zonder de voorafgaande uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van Impulse Dynamics.

Het OPTIMIZER® Smart System en de CCM™-technologie worden beschermd door diverse Amerikaanse octrooien. Een actuele lijst met de betreffende octrooien en octrooiaanvragen is te vinden op onze octrooipagina: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Lees de volledige documentatie die is verstrekt voordat u het apparaat gebruikt.

CE 0344

[2016]

INHOUDSOPGAVE

UITLEG VAN SYMBOLEN OP LABELS **1**

1. HET OPTIMIZER SMART SYSTEM: EEN OVERZICHT **4**

1.1 Beschrijving van de OPTIMIZER Smart IPG 4

1.2 Connectors voor OPTIMIZER Smart IPG-geleiders 5

1.3 Fysieke eigenschappen van de OPTIMIZER Smart IPG 5

1.4 Batterij van de OPTIMIZER Smart IPG 6

1.5 Gedrag van de oplaadbare batterij van de OPTIMIZER IPG 6

1.6 Geëxtrapoleerde levensduur van de batterij 7

1.7 Geëxtrapoleerde levensduur van de batterijlading 7

1.8 Profiel en training van de gebruiker 9

2. INDICATIES **9**

3. CONTRA-INDICATIES EN VOORZORGSMAATREGELEN **10**

4. WAARSCHUWINGEN **10**

4.1 Mogelijke complicaties van implantatie van het apparaat 10

4.1.1 Atriale en ventriculaire hartritmestoornissen die mogelijk door implantatie van geleiders worden veroorzaakt 10

4.1.2 Ventriculaire hartritmestoornissen die mogelijk door CCM™-signalen worden veroorzaakt 11

4.1.3 Atriale hartritmestoornissen die mogelijk door CCM™-signalen worden veroorzaakt 11

4.2 Hantering 12

4.3 Bewaring en hantering 12

4.4 Informatie op de verpakking 13

4.5 Hersterilisatie en hergebruik 13

4.6 Crematie 13

5. AANDACHTSPUNTEN **13**

5.1 Omgeving 13

5.2 Elektrocaustiek 14

5.3 RF-ablatie 15

5.4 Diathermie (medische ‘kortegolf’-inductieverwarming) 15

5.5 Defibrillatie en cardioversie 15

5.6 Stralingstherapie 16

5.7 Nucleaire magnetische resonantie (NMR), magnetische kernspinresonantie (MRI) 16

5.8 Lithotripsie 17

5.9 Therapeutische echografie 17

5.10 Transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS) 17

5.11 Huishoudelijke apparaten 18

5.12 Antidiefstalsystemen in winkels/veiligheidscontrolesystemen in luchthavens 18

5.13 Industriële machines 18
5.14 Zendapparatuur 19
5.15 Gsm's en mobiele telefoons 19

6. MOGELIJKE ONGEWENSTE VOORVALLEN 19

7. IMPLANTATIE VAN HET APPARAAT 20
7.1 Algemene overwegingen 20
7.2 Openen van de verpakking(en) met steriele geleiders 21
7.3 Openen van de steriele verpakking van de OPTIMIZER Smart IPG 21
7.4 Verificatie van de plaatsing van de geleiders 22
7.4.1 Bij gebruik van de verlengdraad voor de geleider en het OPTIMIZER-testapparaat 22
7.4.2 Zonder gebruik te maken van de verlengdraad voor de geleiders 24
7.5 Aansluiten van de geïmplanteerde geleiders op de OPTIMIZER Smart IPG 25
7.6 Dissectie van de pocket van de IPG 26
7.7 Inbrengen van de OPTIMIZER Smart IPG en sluiten van de pocket 27

8. EXPLANTATIE/VERVANGING VAN HET APPARAAT 27

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNCTIES EN PROGRAMMEEROPTIES 28
9.1 Bedieningsmodi 28
9.2 De status CCM Off (CCM uit) 29
9.3 A/V-detectie 29
9.3.1 A/V-detectiegeleiders 29
9.3.2 A/V-detectieparameters 30
9.3.3 Refractory Period (refractaire periode) 30
9.4 Opties voor toediening van CCM™ 30
9.5 Afgifte van CCM™-signalen 31
9.5.1 Kanalen 31
9.5.2 Parameters voor CCM™-signalen 31
9.5.3 Balancerende fase 32
9.5.4 Interactie van parameters 32
9.6 Parameters voor blokkering van CCM™ 33
9.6.1 Aantal hartslagen voor blokkering van CCM™-signalen 33
9.6.2 Omstandigheden die blokkering veroorzaken 33
9.7 Local Sensing (het gebruik van local sense) 35
9.8 Triggering van CCM™ op basis van Local Sense-voorvallen 35
9.8.1 Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) 36
9.8.2 Local Sense refractaire perioden 37
9.8.3 Opmerkingen 38
9.8.4 Interactie van parameters 38

10. SERVICE EN GARANTIE **38**
10.1 Informatie over de beperkte garantie 38
10.2 Verplicht opladen van de batterij 39
BIJLAGE I **40**
Fysieke eigenschappen 40
Batterij 40
Stroomverbruik 41
Veilige modus 41
Programmeerbare parameters 41
Fabrieksinstellingen 44
Programmering in noodgevallen 46
BIJLAGE II **48**
Communicatie/telemetrie 48
BIJLAGE III **48**
Procedure voor testen van interactie tussen apparaat/apparaat: 48
BIJLAGE IV **49**
A. Samenvatting van actueel klinisch onderzoek: FIX-HF-5C 49
B. Samenvatting van actueel klinisch onderzoek: FIX-HF-5C2 56
C. CCM-registeronderzoek 78

DEZE PAGINA IS OPZETTELIJK BLANCO GELATEN

UITLEG VAN SYMBOLEN OP LABELS

SYMBOOL	BESCHRIJVING
	Fabrikant
YYYY-MM	Datum van vervaardiging
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = nummer van aangemelde instantie voor de Richtlijn actieve implanteerbare medische hulpmiddelen
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing.
	Opgelet, meegeleverde documenten raadplegen
EC REP	Vertegenwoordiger in Europa
CC°C FF°F cc°C ff°F	Temperatuurlimieten tijdens vervoer
STERILE EO	Gesteriliseerd met ethyleenoxide
YYYY-MM-DD	Uiterste gebruiksdatum
	Niet opnieuw gebruiken
REF XXXX	Onderdeelnummer
LOT XXXX	Chargenummer
SN XXXX	Serienummer
	Hier openen
	Momentsleutel
	Poortplug

SYMBOOL	BESCHRIJVING
	Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is
	MR–Conditional (MR-veilig onder bepaalde voorwaarden)

DEZE PAGINA IS OPZETTELIJK BLANCO GELATEN

1. HET OPTIMIZER SMART SYSTEM: EEN OVERZICHT

Het OPTIMIZER Smart System is bestemd voor de behandeling van matig tot ernstig hartfalen. Het systeem bestaat uit de volgende componenten:

- Programmeerbare OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG), model CCM X10; poortplug, momentsleutel 2 voor het vastzetten van de geïmplanteerde geleiders
- OMNI Smart Programmer, model OMNI™ II Programmer (met OMNI Smart Software)
- OPTIMIZER Smart Charger, model Mini Charger

De Optimizer SMART IPG dient voor gebruik met twee in de handel verkrijgbare ventriculaire geleiders, maar kan ook met een optionele atriale geleider worden gebruikt.

1.1 Beschrijving van de OPTIMIZER Smart IPG

De OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) is een programmeerbaar apparaat met een interne batterij en telemetriefuncties. Het systeem dient voor de behandeling van hartfalen, een aandoening waarbij de hartspier bloed niet zo goed pompt als het geval zou moeten zijn, wat een verminderd hartminuutvolume tot gevolg heeft. De OPTIMIZER Smart IPG monitort de intrinsieke activiteit van het hart en geeft CCM™-signalen af aan hartweefsel tijdens de ventriculaire absolute refractaire periode, wanneer het hartweefsel niet geactiveerd kan worden, waardoor het CCM™-signaal niet-excitatorisch wordt. De afgifte van CCM™-signalen wordt gesynchroniseerd met de gedetecteerde plaatselijke elektrische activiteit en is in staat het gewenste effect op het weefsel teweeg te brengen, d.w.z. hartfalen te behandelen door het hartminuutvolume te vergroten of de contractiliteit van de hartspier te vergroten.

De hierboven vermelde programmeerbaarheid van de OPTIMIZER Smart IPG houdt in dat medische medewerkers de gebruiksparameters met de OMNI Smart Programmer-applicatie op de individuele vereisten van elke patiënt kunnen afstemmen. De OPTIMIZER Smart IPG wordt van voeding voorzien door een oplaadbare batterij (zie paragraaf 1.4), die met de OPTIMIZER Mini Charger door middel van inductieve energieoverdracht transcutaan kan worden opgeladen.

De OPTIMIZER Smart IPG en de OMNI II Programmer (met OMNI Smart Software) communiceren via telemetrie (zie bijlage II voor bijzonderheden). Telemetrie wordt gebruikt voor het programmeren van de IPG evenals voor het verkrijgen van diagnostische gegevens door ondervraging van het apparaat. De programmer registreert de gegevens van het apparaat, houdt een systeemlogboek in stand, slaat standaardprogramma's op voor later gebruik, geeft een optie voor het programmeren van 'veilige' parameters voor noodgevallen enzovoorts.

De OPTIMIZER Smart IPG wordt aangesloten op twee (2) of drie (3) implanteerbare geleiders, waarvan twee (2) geleiders in het rechterventrikel worden geïmplanteerd en één (1) optionele geleider in het rechteratrium wordt geïmplanteerd. De OPTIMIZER Smart IPG is compatibel met de gebruikelijke pacemakergeleiders die van IS-1-connectors zijn voorzien.

De implanterend arts kan alle gebruikelijke ventriculaire pacing-geleiders met de volgende eigenschappen selecteren:

- bipolaire geleider die is goedgekeurd voor transveneuze intracardiale ventriculaire pacing;
- de gebruikelijke IS-1 bipolaire connector;
- actieve fixatie met elektrisch actieve kurkentrekkervormige distale elektrode met een minimaal elektrisch actief oppervlak van 3,6 mm^2;
- distale elektrode met laagpolariserende coating (bijv. titaannitride of iridiumoxide).

NB: De geleiders die in aanmerking komen voor het afgeven van CCM™-signalen van OPTIMIZER IPG's moeten commerciële modellen zijn die wettelijk zijn goedgekeurd voor de geografische locatie waar ze zullen worden gebruikt.

Afhankelijk van zijn/haar voorkeur kan de implanterend arts een optionele atriale geleider selecteren.

1.2 Connectors voor OPTIMIZER Smart IPG-geleiders

Op het klemmenblok kunnen drie (3) bipolaire IS-1-BI-connectors worden aangesloten. De klemmen zijn als volgt gemarkeerd:

- 'A': atrium
- 'V': ventrikel
- 'LS': Local Sense

1.3 Fysieke eigenschappen van de OPTIMIZER Smart IPG

Hoogte (mm)	69,4 ± 2,0
Breedte (mm)	47,5 ± 0,5
Dikte (mm)	11,5 ± 0,5
Volume (cm^3)	30,5 ± 0,5
Massa (g)	46 ± 3,0
Blootgesteld metalen oppervlak[a] (cm^2)	58,1
ID van röntgenopname De ID bestaat uit de volgende 3 elementen: • Fabrikanten-ID van Impulse Dynamics: 'ID' • Code voor modelnummer: 'OS' voor OPTIMIZER Smart • Jaarcode: A voor 2015, B voor 2016, C voor 2017 enz.	**ID. OS. y** 'y' wordt vervangen door de lettercode voor het jaar van vervaardiging (zie bijlage I).
Materialen die contact maken met menselijk weefsel[b]	Titaan, epoxyhars, siliconenrubber
Geleiderconnectors	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Bij gebruik van unipolaire ventriculaire of atriale detectie dient de behuizing van het OPTIMIZER Smart-apparaat als indifferente elektrode. Bij Local Sense (LS) is de polariteit altijd bipolair.
[b] Uit tests is gebleken dat deze materialen biologisch compatibel zijn. De OPTIMIZER Smart IPG veroorzaakt geen temperatuurstijging die schade aan het omringende weefsel kan aanrichten.

Afbeelding 1: OPTIMIZER Smart IPG (vooraanzicht)

Afbeelding 2: OPTIMIZER Smart IPG (achteraanzicht)

1.4 Batterij van de OPTIMIZER Smart IPG

De OPTIMIZER Smart IPG wordt van voeding voorzien door een door Quallion vervaardigde lithium-ionbatterij (Li-Ion) model QL0200I-A en heeft een bruikbare capaciteit van 0,2 Ah. Het stroomverbruik van de OPTIMIZER Smart IPG is in hoge mate afhankelijk van de energie van de aan de patiënt afgegeven CCM™-signalen.

1.5 Gedrag van de oplaadbare batterij van de OPTIMIZER IPG

Wanneer de oplaadbare batterij van de OPTIMIZER Smart IPG volledig is opgeladen, bedraagt de batterijspanning ongeveer 4,1 V. Wanneer de batterijspanning tot 3,3 V afneemt, plaatst het apparaat zichzelf in de stand-bymodus (OOO) en voert hij geen enkele andere functie uit dan telemetrische communicatie met de Programmer en de OPTIMIZER Mini Charger. Het apparaat gaat weer over op het normale gedrag wanneer de spanning weer meer dan 3,4 V bedraagt. Als de batterijspanning onder de 3,0 V valt, koppelt het apparaat zijn circuits los van de batterij en voert het geen functies meer uit, dus ook niet de telemetrische communicatie met de Programmer en de OPTIMIZER Mini Charger. Het apparaat gaat weer over op de stand-bymodus (OOO) wanneer de spanning meer bedraagt dan 3,0 V.

Daarom verdient het aanbeveling de OPTIMIZER Mini Charger ten minste eens in de week op te laden. Het verdient ook aanbeveling het apparaat op te laden als het wordt ondervraagd en het laadniveau van de batterij 3,5 V of minder bedraagt.

1.6 Geëxtrapoleerde levensduur van de batterij

De verwachte levensduur van de Optimizer Smart IPG wordt beperkt door de verwachte levensduur van de oplaadbare batterij. De oplaadbare batterij in de Optimizer Smart IPG moet ten minste vijftien jaar lang meegaan. Bij herhaaldelijk opladen zal de batterij in de Optimizer Smart IPG na verloop van tijd niet meer in staat zijn volledig op te laden.

Wanneer het implantaat het vijftiende gebruiksjaar bereikt, is de electieve vervangingsperiode ervan aangebroken. De Optimizer Smart IPG moet worden vervangen wanneer de stimulatie niet meer gedurende een gehele week in stand kan worden gehouden met routinematig wekelijks opladen. In het vijftiende gebruiksjaar is het daarom belangrijk dat de patiënt wordt geïnstrueerd om de Optimizer Smart IPG zeven dagen vóór routinematige controlebezoeken volledig op te laden zodat de arts kan vaststellen of de Optimizer Smart IPG nog steeds in staat is om gedurende een volledige week cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie toe te dienen wanneer hij wekelijks wordt opgeladen.

Vervanging van de Optimizer Smart IPG is geïndiceerd wanneer deze niet in staat is CCM-therapie gedurende een volledige week toe te dienen wanneer hij routinematig wekelijks wordt opgeladen.

1.7 Geëxtrapoleerde levensduur van de batterijlading

De levensduur van de batterijlading kan worden geschat aan de hand van de volgende tabellen. Dit is een conservatieve schatting van de levensduur van de lading voor de OPTIMIZER Smart IPG bij 5 V en 7 V.

Voor toediening van CCM™ gedurende 7 uur per dag als functie van de impedantie van de parallelle geleiders:

Impedantie van kanalen (ohm)	Stimulatieamplitude (V)	Levensduur van lading (dagen)
220	5	20
220	7	11
300	5	26
300	7	15
600	5	46
600	7	28
900	5	60
900	7	38
1200	5	65
1200	7	44

Dit is hetzelfde maar bij 5 uur per dag:

Impedantie van kanalen (ohm)	Stimulatie-amplitude (V)	Levensduur van lading (dagen)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21

Impedantie van kanalen (ohm)	Stimulatie-amplitude (V)	Levensduur van lading (dagen)
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Dit geldt bij de volgende omstandigheden:

- aantal pulsen per CCM™-trein: 2
- Phase Duration (duur van fase): 5,14 ms
- hartfrequentie: 85 bpm

Onder deze omstandigheden is het gemiddelde stroomverbruik van de batterij tijdens de toediening van CCM™ ongeveer als volgt:

VBAT (V)	Impedantie (ohm)	Stimulatieamplitude (V)	Gemiddeld gemeten stroomverbruik (A)
3,4	220	5	1.420
3,4	220	7	2.603
3,4	300	5	1.094
3,4	300	7	1.848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1.015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1200	5	412
3,4	1200	7	596
4,1	220	5	1.159
4,1	220	7	2.124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1.652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402
4,1	900	7	652
4,1	1200	5	394
4,1	1200	7	582

Nalaten de OPTIMIZER Smart IPG op tijd op te laden, kan ertoe leiden dat het apparaat op de stand-bymodus (OOO) overgaat en de afgifte van CCM™-signalen opschort. In deze modus moet het apparaat eerst opnieuw worden opgeladen voordat het de toediening van therapie hervat.

1.8 Profiel en training van de gebruiker

De gebruikers van het OPTIMIZER Smart System zijn onder meer patiënten, artsen (en getrainde medische medewerkers die hen assisteren) en vertegenwoordigers van Impulse Dynamics. Artsen, medische medewerkers en vertegenwoordigers van de firma moeten vertrouwd zijn met het gebruik van elektronische medische apparatuur, in het bijzonder IPG's, en programmers.

Artsen en medische medewerkers moeten hebben deelgenomen aan een door de firma gesponsord trainingsprogramma dat zowel theoretische training als praktijkervaring biedt op het gebied van de technologie, de kenmerken van het apparaat en uitgebreide instructies voor het gebruik van de IPG, de programmer en de oplader van de patiënt. De noodzaak tot latere herhaalde training in het OPTIMIZER Smart System wordt bepaald door medewerkers van de firma op basis van de individuele ervaring met implantatie, en de regelmaat daarvan, van de gebruiker.

De training van de patiënt is beperkt tot het gebruik van de OPTIMIZER Mini Charger en wordt na de implantatie gegeven door vertegenwoordigers van Impulse Dynamics.

2. INDICATIES[1]

Het OPTIMIZER Smart System dient voor gebruik bij patiënten die meer dan 18 jaar oud zijn met symptomatisch hartfalen als gevolg van systolische disfunctie van het linkerventrikel ondanks de juiste medische behandeling. Het is aangetoond dat de door het OPTIMIZER System toegediende CCM-therapie de klinische status, functionele capaciteit en kwaliteit van leven verbetert en ziekenhuisopnamen bij patiënten met symptomatisch linkerhartfalen voorkomt bij zorgvuldig geselecteerde patiënten die onder behandeling staan van toegewijde, in hartfalen gespecialiseerde cardiologen.

De lezer wordt verwezen naar Abraham W et al., 2018 (JACC HF) en Anker S et al., 2019 (EJHF) voor gegevens die de bovenstaande verklaring m.b.t. de indicaties voor gebruik ondersteunen. Drie publicaties (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) laten 109 cumulatieve jaren follow-up op lange termijn bij meer dan 200 patiënten zien. Bovendien zijn er gegevens over follow-up op lange termijn beschikbaar uit 2 registeronderzoeken (Mueller et al., 2017 en Anker S. et al., 2019) waarbij 283 patiënten gedurende een follow-up van maximaal 3 jaar betrokken waren. De veiligheid en de doeltreffendheid op lange termijn worden in lopende postmarketingonderzoeken voortdurend beoordeeld.

[1] De veiligheid en werking van het OPTIMIZER Smart System zijn gebaseerd op klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd bij de vorige generatie van het apparaat, het OPTIMIZER IVs en III System, gezien de vergelijkbaarheid van de systemen met betrekking tot de werking, het beoogde gebruik, de ontwerpeigenschappen en de CCM-signalen. Samenvattingen van deze onderzoeken zijn op de website van Impulse Dynamics beschikbaar.

(http://www.impulse-dynamics.com/int/for-physicians/clinical-data/)

3. CONTRA-INDICATIES EN VOORZORGSMAATREGELEN

Het gebruik van het OPTIMIZER Smart System is **gecontra-indiceerd** voor:

1. patiënten met een mechanische tricuspidalisklep;
2. patiënten bij wie geen toegang tot het vaatstelsel kan worden verkregen voor implantatie van de geleiders.

4. WAARSCHUWINGEN

4.1 Mogelijke complicaties van implantatie van het apparaat

Zoals bij alle chirurgische procedures gaat de implantatie van een OPTIMIZER Smart IPG met een zeker risico gepaard. In de literatuur vermelde complicaties van de implantatie van een IPG zijn onder meer, zonder beperking: door de IPG geïnduceerde hartritmestoornissen met inbegrip van levensbedreigende hartritmestoornissen (bijv. ventrikelfibrilleren), infectie, necrose van de huid, migratie van het apparaat, hematoomvorming, seroom en histotoxische reacties (zie ook: Mogelijke ongewenste voorvallen, deel 6).

Het programmeren van hoge gevoeligheden (d.w.z. gevoeligheidsinstellingen van minder dan 2 mV) kan het systeem ontvankelijker maken voor elektromagnetische storing, waardoor de afgifte van signalen kan worden geblokkeerd of getriggerd.

In de literatuur vermelde acute en chronische complicaties zijn onder meer, zonder beperking: breken van de geleider, verplaatsing van de geleider, atriale of ventriculaire perforatie, en zeldzame gevallen van pericardiale tamponnade. Perforatie van de wand van het ventrikel kan directe stimulatie van de middenrifzenuw of het middenrif opwekken. Een verandering van de impedantie die bij een controle wordt aangetoond, kan duiden op breken van een geleider, verplaatsing van een geleider of perforatie (zie ook: Mogelijke ongewenste voorvallen, deel 6).

In zeer zeldzame gevallen (< 1%) kan een transveneuze plaatsing van geleiders ook leiden tot veneuze trombose en daaropvolgend SVC-syndroom.

Verlies van detectie kort na de implantatie kan het gevolg zijn van verplaatsing van de geleider. Bovendien zou verlies van afgifte van CCM™-signalen het gevolg kunnen zijn van breken van een geleider.

4.1.1 Atriale en ventriculaire hartritmestoornissen die mogelijk door implantatie van geleiders worden veroorzaakt

Zoals hierboven opgemerkt, leidt het gebruik van transveneuze geleiders mogelijk tot hartritmestoornissen, waarvan sommige mogelijk levensbedreigend zijn, zoals ventrikelfibrilleren en ventriculaire tachycardie. Bij gebruik van inschroefbare geleiders zoals die welke voor afgifte van CCM™-signalen worden gebruikt, bestaat ook de kans op het veroorzaken van geleidingsstoornissen zoals bundeltakblok. Deze kunnen tot een minimum worden beperkt door de implantatie onder doorlichting uit te voeren en ervoor te zorgen dat de geleiders in de juiste positie zijn voordat ze worden vastgezet en door het aantal manipulaties van geleiders te beperken.

Alle aanwijzingen van de oorspronkelijke gebruiksaanwijzing voor de geleiders die u van plan bent te gebruiken, moeten worden gelezen en in acht worden genomen om ongewenste voorvallen in verband met de implantatie van geleiders tot een minimum te beperken.

4.1.2 Ventriculaire hartritmestoornissen die mogelijk door CCM™-signalen worden veroorzaakt

CCM™-signalen hebben een grotere sterkte dan het geval is bij de gebruikelijke pacing-pulsen en kunnen derhalve activering van hartweefsel teweegbrengen wanneer ze buiten de absolute refractaire periode worden afgegeven. Bij CCM™-signalen die buiten de ventriculaire absolute refractaire periode worden afgegeven, bestaat daarom de kans op door signalen geïnduceerde hartritmestoornissen (waarvan sommige, zoals ventrikelfibrilleren en tachycardieën, levensbedreigend kunnen zijn). Om deze reden is het van het grootste belang dat de parameters voor afgifte van CCM™-signalen zorgvuldig worden gekozen. Bovenal moeten de diverse instellingen m.b.t. omstandigheden die de afgifte van CCM™-signalen blokkeren (bijv. lang AV-vertraging, kort AV-vertraging, LS-waarschuwingsvenster, refractaire perioden en gevoeligheden op een IEGM) zodanig worden geselecteerd dat de CCM™-signalen alleen kunnen worden afgegeven bij hartslagen met normale geleiding, maar geblokkeerd worden bij hartslagen van vermoede ectopische of premature oorsprong.

Voorts kunnen CCM™-signalen veranderingen veroorzaken in de elektrische geleiding van weefsel. Om deze reden is het mogelijk dat de afgifte van CCM™-signalen aan het ventrikeltussenschot bundeltakblok veroorzaakt die bradycardie tot gevolg kan hebben. Via vergelijkbare mechanismen kunnen door CCM geïnduceerde veranderingen in de elektrische geleiding van het myocard ongevoeligheid van weefsel induceren die de inductie van re-entry tachyaritmieën kan faciliteren. Het verdient aanbeveling het ritme van de patiënt nauwlettend te monitoren op veranderingen van ritme wanneer CCM™-signalen worden afgegeven tijdens de implantatie van geleiders, evenals tijdens de eerste activering van de OPTIMIZER Smart IPG en daaropvolgende follow-upbezoeken. Als gevolg van door de afgifte van CCM™-signalen veroorzaakte veranderingen in het ventriculaire ritme kan het nodig zijn de geleiders te verplaatsen evenals de vertraging van CCM™ en de amplitude opnieuw te programmeren en daarbij instellingen te gebruiken die geen veranderingen in het ventriculaire ritme van de patiënt veroorzaken.

4.1.3 Atriale hartritmestoornissen die mogelijk door CCM™-signalen worden veroorzaakt

Atriale en supraventriculaire hartritmestoornissen kunnen theoretisch worden geïnitieerd wanneer door CCM geïnduceerde ventriculaire activiteit retrograad naar de atria wordt geleid, wat een premature atriale depolarisatie tot gevolg heeft. De OPTIMIZER Smart IPG detecteert mogelijk de ventriculaire activering als gevolg van het retrograad geïnduceerde atriale voorval en geeft CCM™-signalen af zoals geprogrammeerd. Voorts kunnen sterke CCM™-signalen die worden afgegeven via geleiders die in basale positie dicht bij de atria zijn geïmplanteerd,

de atria rechtstreeks stimuleren. Als de toediening van CCM™ atriale activering via een van deze mechanismen veroorzaakt en het atriale signaal vervolgens naar de ventrikels wordt geleid, kan de cyclus ontwikkelen tot een situatie die te vergelijken is met pacemakergemedieerde tachycardie (PMT).

De belangrijkste variabelen die een impact kunnen hebben op CCM™-voorvallen die tot atriale activering leiden, zijn de locatie van de plaatsing van de geleider op het rechterventriculaire tussenschot, de CCM™-amplitude en de CCM™-vertraging. Om het optreden van atriale hartritmestoornissen als gevolg van de afgifte van CCM™-signalen te voorkomen, verdient het aanbeveling basale implantatielocaties van geleiders te vermijden. De kans op rechtstreekse atriale activering door CCM™-signalen kan tijdens de implantatie worden getest door het sterkst mogelijke CCM™-signaal af te geven dat 20 tot 30 ms langer is dan de LS-CCM-vertraging waarmee de IPG uiteindelijk wordt geprogrammeerd, mits deze vertraging het CCM™-signaal, met inbegrip van de balancerende fase van 40 ms, volledig binnen de ventriculaire absolute refractaire periode plaatst en door te monitoren of zich atriale activeringen voordoen. In een dergelijk geval moet de vertraging op een langere waarde worden geprogrammeerd en moet het ontbreken van atriale activering worden bevestigd. Naast de juiste plaatsing van de geleiders en het programmeren van de CCM™-parameters moet de 'atriale tachycardie-frequentie' op een waarde worden geprogrammeerd die laag genoeg is als beschermende maatregel tegen atriale hartritmestoornissen die door de afgifte van CCM™-signalen kunnen worden geïnduceerd.

4.2 Hantering

Implanteer de OPTIMIZER Smart IPG niet als de verpakking is beschadigd of als het apparaat op een hard oppervlak is gevallen van een hoogte van 30 cm of meer terwijl het zich nog in de verzenddoos bevond. Implanteer het apparaat niet als het na het uitpakken op een hard oppervlak is gevallen. Beschadigde verpakkingen of gevallen apparaten moeten naar Impulse Dynamics worden geretourneerd.

4.3 Bewaring en hantering

Het aanbevolen temperatuurbereik tijdens bewaring van de OPTIMIZER Smart IPG is 0 °C tot 40 °C. De atmosferische druk en relatieve luchtvochtigheid hebben geen effect op de OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Informatie op de verpakking

De OPTIMIZER Smart IPG wordt geleverd in een bewaardoos met daarin een literatuurpakket en de steriele verpakking. De steriele verpakking is met ethyleenoxide gesteriliseerd en bestaat uit een buitenste TYVEK/PET-blisterverpakking met daarin een binnenste TYVEK/PET-blisterverpakking.

In de bewaardoos bevinden zich de volgende items:

- lostrekbare labels voor gebruik met implantatiedocumenten
- steriele verpakking

In de binnenste blisterverpakking bevinden zich:

- één (1) OPTIMIZER Smart IPG
- één (1) Allen-momentsleutel 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- één (1) poortplug

Voordat de steriele verpakking wordt geopend, moet worden gecontroleerd op tekenen van beschadiging die erop kunnen duiden dat de steriliteit van de verpakking of de inhoud daarvan mogelijk in gevaar is gebracht. Beschadigde verpakkingen moeten naar Impulse Dynamics worden geretourneerd. Probeer niet de inhoud van de steriele verpakking die beschadigd of op welke manier dan ook in gevaar is gebracht opnieuw te steriliseren.

4.5 Hersterilisatie en hergebruik

De OPTIMIZER Smart IPG, de poortplug of de met het apparaat meegeleverde Allen-momentsleutel mag niet opnieuw worden gesteriliseerd. Een OPTIMIZER Smart IPG die om welke reden dan ook is geëxplanteerd, mag niet opnieuw worden geïmplanteerd bij een andere patiënt.

4.6 Crematie

De OPTIMIZER Smart IPG heeft een verzegelde chemische batterij en mag daarom niet worden verbrand. Let er goed op dat het apparaat wordt geëxplanteerd voordat een overleden patiënt wordt gecremeerd.

5. AANDACHTSPUNTEN

5.1 Omgeving

De volgende bespreking van de mogelijke gevaren als gevolg van de omgeving is gericht op het handhaven van de grootst mogelijke veiligheid van de patiënt. Hoewel de OPTIMIZER Smart IPG ervoor dient om de grootst mogelijke bescherming tegen dergelijke gevaren te bieden, kan volledige immuniteit tegen deze risico's niet worden gegarandeerd.

NB: De OPTIMIZER Smart IPG mag niet worden gebruikt in de nabijheid van andere elektrische apparatuur. Als het niet haalbaar is om ze verder van elkaar te plaatsen, moet de OPTIMIZER Smart IPG worden gemonitord om te controleren of hij normaal werkt.

Net als alle andere IPG's kan de OPTIMIZER Smart IPG worden beïnvloed door storing als gevolg van magnetische, elektrische en elektromagnetische signalen, mits deze sterk genoeg zijn of eigenschappen hebben die op activiteit van het hart lijken. De meeste storing zal leiden tot blokkering van de afgifte van CCM™-signalen. In zeldzame gevallen zou een storing veroorzakend signaal de onterechte afgifte van CCM™-signalen kunnen triggeren. Voorts kunnen storing veroorzakende signalen die een bepaalde drempel overschrijden, genoeg energie in de IPG koppelen om de IPG-circuits en/of het myocardweefsel in de nabijheid van de geleiders te beschadigen. De handleiding voor de patiënt gaat ook in op deze factoren en in het gesprek met de patiënt moeten deze risico's aan de orde komen.

De ontvankelijkheid van een bepaald apparaat is afhankelijk van de locatie van de IPG-pocket, het type signaal dat storing veroorzaakt en de geprogrammeerde gebruiksparameters.

Als gevolg van de verscheidenheid aan potentiële oorzaken van elektromagnetische storing kan Impulse Dynamics in deze handleiding geen kenschets en beschrijving van alle storingsbronnen en hun effecten geven.

Waarschuwing: Patiënten moeten worden geïnstrueerd om voorzichtigheid te betrachten in de nabijheid van apparatuur die elektrische of elektromagnetische velden genereert en om medisch advies in te winnen alvorens een ruimte binnen te gaan waar waarschuwingsborden staan die patiënten met een pacemaker (of patiënten met andere soorten implanteerbare hulpmiddelen) waarschuwen om niet dichterbij te komen.

5.2 Elektrocaustiek

Het gebruik van chirurgische elektrocaustiekapparatuur kan een blokkering van CCM™-signalen teweegbrengen of kan ertoe leiden dat de OPTIMIZER Smart IPG overgaat op zijn 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus) (stand-bymodus [OOO], zonder toediening van CCM™) met mogelijk verlies van statistische gegevens. Het apparaat kan worden beschadigd als er hoge energie in het systeem wordt gekoppeld.

Het gebruik van elektrocaustiek in de onmiddellijke nabijheid van een geïmplanteerde OPTIMIZER Smart IPG kan radiofrequente energie ook rechtstreeks via de geleiders en de geleidertippen in het hartspierweefsel koppelen en brandwonden of mogelijk hartritmestoornissen veroorzaken. Bij gebruik van elektrocaustiek kunnen er slechts korte signaalsalvo's worden afgegeven en moet de neutrale elektrode zodanig worden geplaatst dat de stroom die invloed uitoefent op de OPTIMIZER Smart IPG en de daarop aangebrachte geleiders, tot het minimum wordt beperkt. Het risico van ongewenste voorvallen kan worden verminderd door de OPTIMIZER Smart IPG op de stand-bymodus (OOO) te programmeren. De perifere pols van de patiënt moet gedurende de gehele procedure worden gemonitord en de juiste werking van de OPTIMIZER Smart IPG moet onmiddellijk na de procedure worden gecontroleerd. Als het apparaat is overgegaan op de 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus), moet deze worden gereset.

5.3 RF-ablatie

RF-ablatie kan ertoe leiden dat de OPTIMIZER Smart IPG een blokkering van de afgifte van CCM™-signalen teweegbrengt of overgaat op zijn 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus) (stand-bymodus [OOO], zonder toediening van CCM™) met mogelijk verlies van statistische gegevens. Afhankelijk van de hoeveelheid energie die in het systeem wordt gekoppeld, kan het apparaat ook beschadiging oplopen. Als een RF-ablatie-procedure in de onmiddellijke nabijheid van de geleiders wordt uitgevoerd, kunnen de geleiders radiofrequente energie via de geleidertippen in het myocard koppelen, waardoor er brandwonden of mogelijk hartritmestoornissen worden veroorzaakt.

Als er een RF-ablatieprocedure moet worden uitgevoerd, moet de neutrale elektrode zodanig worden gepositioneerd dat de stroom die door de OPTIMIZER Smart IPG en de geleiders wordt gevoerd, tot het minimum wordt beperkt. Vermijd direct contact tussen de ablatiekatheter en de OPTIMIZER Smart IPG of de geleiders daarvan. Het risico van ongewenste voorvallen kan worden verminderd door de OPTIMIZER Smart IPG op de stand-bymodus (OOO) te programmeren. De perifere pols van de patiënt moet gedurende de gehele procedure worden gemonitord en de juiste werking van de OPTIMIZER Smart IPG moet onmiddellijk na de procedure worden gecontroleerd. Als het apparaat is overgegaan op de 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus), moet deze worden gereset.

5.4 Diathermie (medische 'kortegolf'-inductieverwarming)

In het algemeen is medische diathermie gecontra-indiceerd bij patiënten met een geïmplanteerd apparaat. De effecten van dergelijke intense energie op de OPTIMIZER Smart IPG kunnen niet worden voorspeld. Hoewel het onwaarschijnlijk is dat de circuits van de IPG en/of het myocard beschadiging zullen oplopen, kan dit niettemin gebeuren.

Als er ondanks de contra-indicatie toch diathermie moet worden toegepast, mag dit niet worden uitgevoerd in de nabijheid van de OPTIMIZER Smart IPG en de geleiders daarvan. Het risico van ongewenste voorvallen kan worden verminderd door de OPTIMIZER Smart IPG op de stand-bymodus (OOO) te programmeren. De perifere pols van de patiënt moet gedurende de gehele procedure worden gemonitord en de juiste werking van de OPTIMIZER Smart IPG moet onmiddellijk na de procedure worden gecontroleerd. Als het apparaat is overgegaan op de 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus), moet deze worden gereset.

5.5 Defibrillatie en cardioversie

Alle geïmplanteerde apparaten kunnen door uitwendige cardioversie of defibrillatie worden beschadigd. Voorts kan het myocard naast de geleidertippen en/of het weefsel in de omgeving van het apparaat worden beschadigd. Ook kunnen gewijzigde signaaldrempels tot de gevolgen behoren. Ook de defibrillatiestroom kan ertoe leiden dat de OPTIMIZER Smart IPG overgaat op zijn 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus) (stand-bymodus [OOO], zonder toediening van CCM™) met mogelijk verlies van statistische gegevens. Het systeem kan worden beschadigd door blootstelling aan hoge energie.

Er is geen bepaalde plaatsing van de paddles die dergelijke schade kan voorkomen. Om het risico te verminderen, verdient het aanbeveling om de paddles zo ver mogelijk van de OPTIMIZER Smart IPG vandaan te plaatsen. Voorts moet worden voorkomen dat de paddles zodanig worden geplaatst dat de OPTIMIZER Smart IPG in de directe baan van de defibrillatiestroom wordt gebracht.

Na defibrillatie moet de werking van de OPTIMIZER Smart IPG nauwlettend worden gemonitord. In het onwaarschijnlijke geval van een abnormale werking kan het nodig zijn de geleiders te verplaatsen (of te vervangen) of de IPG opnieuw te programmeren. Als blijkt dat het apparaat op de 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus) is overgegaan, moet het worden gereset.

Inwendige defibrillatie beschadigt het apparaat niet.

5.6 Stralingstherapie

Waarschuwing: Therapeutische apparatuur die ioniserende straling voortbrengt, zoals lineaire versnellers en kobaltmachines die voor de behandeling van kwaadaardige ziekten worden gebruikt, kunnen beschadiging toebrengen aan de circuits die in de meeste actieve implanteerbare hulpmiddelen worden gebruikt. Omdat het effect cumulatief is, bepaalt zowel de dosering als de totale dosis of er beschadiging zal optreden en wat de mogelijke omvang daarvan zal zijn. Houd er rekening mee dat bepaalde soorten beschadiging mogelijk niet onmiddellijk merkbaar zullen zijn. Voorts kunnen de elektromagnetische velden die door sommige soorten stralingsapparatuur worden gegenereerd voor de doeleinden van het 'sturen' van de laserstraal invloed uitoefenen op de werking van de OPTIMIZER Smart IPG.

Stralingstherapie kan leiden tot een breed spectrum aan effecten, variërend van voorbijgaande storing tot permanente beschadiging. Daarom verdient het aanbeveling bij gebruik van stralingstherapie de OPTIMIZER Smart IPG tegen straling af te schermen. Tijdens een stralingsbehandeling en daarna moet de werking van de IPG worden gemonitord. Als weefsel in de nabijheid van het implantaat moet worden bestraald, kan het raadzaam zijn om de IPG te verplaatsen.

5.7 Nucleaire magnetische resonantie (NMR), magnetische kernspinresonantie (MRI)

De OPTIMIZER Smart IPG is MR-Conditional (veilig bij magnetische kernspinresonantie onder bepaalde voorwaarden) en patiënten met dit apparaat kunnen veilig met MRI-apparatuur (apparatuur voor magnetische kernspinresonantie) worden gescand **als aan alle voorwaarden voor de geïmplanteerde componenten en voor het scannen is voldaan.**

Het MR-Conditional OPTIMIZER Smart CCM System bestaat uit de OPTIMIZER Smart IPG en de MR-Conditional geleiders die geschikt zijn voor toediening van CCM en waarvan de voorwaarden voor veilig gebruik in de 1,5 T MRI-omgeving vastgelegd zijn.

WAARSCHUWING: Onder bepaalde omstandigheden kan scannen leiden tot ernstig letsel aan of overlijden van de patiënt of malfunctie van het apparaat.

Raadpleeg de MRI-veiligheidsbijsluiter in de verpakking van de IPG en op de website van de firma onder Technische documentatie voor uitgebreide veiligheidsinformatie en de vereiste gebruiksvoorwaarden m.b.t. MRI.

5.8 Lithotripsie

Waarschuwing: Directe blootstelling van de OPTIMIZER Smart IPG aan schokgolven kan het apparaat beschadigen. Een apparaat dat buiten de baan van de schokgolven is geïmplanteerd, vormt geen duidelijke contra-indicatie voor lithotripsie. Door de OPTIMIZER Smart IPG uit voorzorg op de stand-bymodus (OOO) te programmeren, wordt het risico van ongewenste voorvallen verlaagd. De perifere pols van de patiënt moet gedurende de procedure worden gemonitord. Onmiddellijk na de behandeling moet worden gecontroleerd of de OPTIMIZER Smart IPG op juiste wijze werkt. Als blijkt dat het apparaat op de 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus) is overgegaan, moet het worden gereset.

5.9 Therapeutische echografie

Waarschuwing: Directe blootstelling van de OPTIMIZER Smart IPG aan therapeutische echografie kan het apparaat beschadigen. Voorts is het mogelijk dat het onverwacht scherpstellen van de ultrasone straal letsel toebrengt aan de patiënt.

Therapeutische echografie kan worden gebruikt mits het implantaat zich ver van het ultrasone veld vandaan, en duidelijk buiten het veld, bevindt. Door de OPTIMIZER Smart IPG uit voorzorg op de stand-bymodus (OOO) te programmeren, wordt het risico van ongewenste voorvallen verlaagd. De perifere pols van de patiënt moet gedurende de procedure worden gemonitord. Onmiddellijk na de behandeling moet worden gecontroleerd of de OPTIMIZER Smart IPG op juiste wijze werkt. Als blijkt dat het apparaat op de 'DOWN'-modus (UITGESCHAKELDE modus) is overgegaan, moet het worden gereset.

5.10 Transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS)

In het algemeen is TENS gecontra-indiceerd bij patiënten met een geïmplanteerd elektrisch apparaat. De hoogspanningsimpuls die door het TENS-apparaat in het lichaam wordt afgegeven, kan de werking van de OPTIMIZER Smart IPG verstoren.

Als er niettemin een TENS-apparaat wordt gebruikt, moeten de TENS-elektroden zo ver mogelijk van de OPTIMIZER Smart IPG en de geleiders ervan vandaan worden aangebracht. Bovendien moeten de TENS-elektroden zo dicht mogelijk bij elkaar worden geplaatst om voor een beperkte stroombaan te zorgen. De perifere pols van de patiënt moet nauwlettend worden gemonitord terwijl TENS wordt toegepast. Door de OPTIMIZER Smart IPG uit voorzorg op de stand-bymodus (OOO) te programmeren, wordt het risico van ongewenste voorvallen verlaagd.

5.11 Huishoudelijke apparaten

Thuis en commercieel gebruikte magnetrons hebben geen invloed op de werking van de OPTIMIZER Smart IPG, mits ze in goede staat verkeren en gebruikt worden zoals bedoeld. Zelfs de energie van een uitermate defecte magnetron die rechtstreeks naar de IPG uitstraalt, beschadigt het apparaat niet, hoewel dit een uitwerking kan hebben op de detectiefunctie, wat uiteindelijk een effect kan hebben op de afgifte van CCM™-signalen.

Patiënten bij wie een OPTIMIZER Smart IPG is geïmplanteerd, moeten echter worden geadviseerd geen inductiekookplaten te gebruiken en niet in de onmiddellijke nabijheid daarvan te komen, omdat die storing kunnen veroorzaken.

Patiënten bij wie een OPTIMIZER Smart IPG is geïmplanteerd, moeten worden geadviseerd dat bepaalde elektrische scheerapparaten, elektrische werktuigen en elektrische ontstekingssystemen, met inbegrip van benzinemotoren, storing kunnen veroorzaken. In het algemeen kunnen patiënten bij wie een OPTIMIZER Smart IPG is geïmplanteerd, benzinemotoren gebruiken, mits beschermkappen, omhullingen en andere afschermingen niet zijn verwijderd.

5.12 Antidiefstalsystemen in winkels/veiligheidscontrolesystemen in luchthavens

Bepaalde soorten antidiefstalsystemen, zoals die welke bij de ingang/uitgang van winkels, openbare gebouwen en andere instellingen zijn geïnstalleerd, evenals beveiligingssystemen op luchthavens kunnen storing van de OPTIMIZER Smart IPG veroorzaken. Dergelijke storing zou de afgifte van CCM™-signalen gewoonlijk blokkeren. Patiënten moeten worden geadviseerd om met een normaal tempo door dergelijke systemen te lopen, m.a.w. ze moeten niet langzamer gaan lopen wanneer ze door de systemen gaan. Voordat patiënten door beveiligingssystemen op luchthavens gaan, moeten ze de aanwezige beveiligingsmedewerkers laten weten dat ze een implantaat hebben en moeten ze hun implantatie-identificatiekaart laten zien.

5.13 Industriële machines

Hoogspanningsleidingen, elektrische en booglassers, elektrische smelters en stroom-opwekkende apparatuur kunnen de werking van de OPTIMIZER Smart IPG verstoren. Om die reden moet rekening worden gehouden met de veldsterkten en modulatie-eigenschappen van alle elektromagnetische velden waaraan patiënten op hun werkplek of vanwege hun levensstijl worden blootgesteld. Patiënten moeten specifiek worden gewaarschuwd voor deze risico's of de OPTIMIZER Smart IPG moet zodanig worden geprogrammeerd dat zijn ontvankelijkheid tot een minimum wordt beperkt.

5.14 Zendapparatuur

Communicatieapparatuur zoals radio- en tv-zenders (waaronder amateurradiozenders, microgolf- en CB-radiozenders met eindversterkers) evenals radarzenders kunnen de werking van de OPTIMIZER Smart IPG verstoren. Om die reden moet rekening worden gehouden met de veldsterkten en modulatie-eigenschappen van alle elektromagnetische velden waaraan patiënten op hun werkplek of vanwege hun levensstijl worden blootgesteld. Patiënten moeten specifiek worden gewaarschuwd voor deze risico's of de OPTIMIZER Smart IPG moet zodanig worden geprogrammeerd dat zijn ontvankelijkheid tot een minimum wordt beperkt.

5.15 Gsm's en mobiele telefoons

Gsm's en andere mobiele telefoons kunnen invloed uitoefenen op de werking van de OPTIMIZER Smart IPG. Deze effecten kunnen worden veroorzaakt door de radiofrequenties die door de telefoons of door de luidsprekermagneten van de telefoons worden afgegeven. Potentiële effecten zijn onder meer geblokkeerde afgifte of onjuiste afgifte van CCM™-signalen als de telefoon zich in de onmiddellijk nabijheid (minder dan 25 cm/10 inch) van een OPTIMIZER Smart IPG en de bijbehorende geleiders bevindt. Vanwege de grote verscheidenheid aan mobiele telefoons en de beduidende fysiologische verschillen tussen patiënten is het onmogelijk om aanbevelingen te doen die in het algemeen zullen opgaan.

Als algemene richtlijn worden patiënten bij wie een OPTIMIZER Smart IPG is geïmplanteerd en die een mobiele telefoon willen gebruiken, geadviseerd om de telefoon bij het oor te houden dat zich contralateraal ten opzichte van de implantatieplaats bevindt. Patiënten mogen de telefoon niet bij zich hebben in een borstzak of op een riem dichter dan 25 cm (10 inch) van de geïmplanteerde IPG, omdat sommige telefoons signalen afgeven zelfs als zij ingeschakeld zijn maar niet in gebruik zijn.

Vergeleken met kleinere gsm's zenden draagbare (in een handtas gedragen) en mobiele (permanent in een auto of boot geïnstalleerde) telefoons met een hoger vermogensniveau uit. In geval van telefoons met een hoger zendvermogen verdient het aanbeveling een minimale scheidingsafstand van 50 cm (20 inch) tussen de antenne en de geïmplanteerde IPG te handhaven.

6. MOGELIJKE ONGEWENSTE VOORVALLEN

Voorbeelden van ongewenste voorvallen die zich kunnen voordoen als gevolg van de chirurgische procedure, zijn hieronder gerangschikt volgens hun klinische ernst:

1. overlijden
2. hartritmestoornissen (brady- of tachyaritmieën, inclusief fibrillatie)
3. beroerte of TIA ('transient ischemic attack')
4. ademhalingsfalen/mislukte beademing
5. perforatie van RA/RV

6. hemorragie
7. infectie
8. vochtophoping in de pleura of pericardeffusie
9. pneumothorax

Voorbeelden van aanvullende ongewenste voorvallen die zich mogelijk kunnen voordoen als gevolg van de afgifte van CCM™-signalen, zijn hieronder gerangschikt volgens hun klinische ernst:

1. abnormale werking van het hart
2. atriale en ventriculaire tachyaritmieën
3. atriale en ventriculaire bradyaritmieën
4. verergering van hartfalen
5. beschadiging van myocardweefsel
6. pijn op de borst

7. IMPLANTATIE VAN HET APPARAAT

7.1 Algemene overwegingen

In het algemeen wordt de OPTIMIZER Smart IPG in het rechterdeel van de borststreek geïmplanteerd. Toegang via de v. subclavia heeft de voorkeur boven toegang via de v. axillaris of v. cephalica, omdat er in totaal twee intracardiale geleiders moeten worden ingebracht. Een optionele atriale geleider kan worden gepositioneerd in het rechterhartoor (RAA, right atrial appendage). Twee rechterventriculaire geleiders worden geplaatst voor de afgifte van CCM™-signalen; een daarvan wordt bij voorkeur geplaatst in een anterieure septale locatie en de andere in een posterieure septale locatie, ongeveer halverwege tussen de basis en de apex. Plaatsing van beide geleiders in een anterieure of posterieure septale locatie is een acceptabel alternatief, mits de geleiders een afstand van ten minste 2 cm van elkaar hebben. Bij patiënten met een ICD moet worden gezorgd dat er voldoende afstand is tussen de CCM™-geleiders en de ICD-geleider.

Waarschuwing: Voorkom samendrukking van de v. subclavia door de juiste plaatsing van de geleider. Patiënten moeten na de implantatieprocedure nauwlettend worden gemonitord.

Waarschuwing: Ga behoedzaam te werk tijdens het plaatsen van de geleiders om zwelling van de steroïdprop of vorming van een bloedstolsel te voorkomen, waardoor de kurkentrekkervormige elektrode niet kan worden teruggetrokken.

Waarschuwing: Het is belangrijk om langdurige manipulatie van de geleiders en katheters in het veneuze stelsel, die tot veneuze trombose kan leiden, te voorkomen.

Waarschuwing: Tijdens de implantatie moeten geleiders en katheters extra behoedzaam worden gemanipuleerd om perforatie van de wand van het rechterventrikel te voorkomen. Maak röntgenopnamen, voer echocardiografie uit en ondervraag het apparaat na de implantatie om perforaties op te sporen zelfs als er geen symptomen zijn die daarop zouden wijzen.

Waarschuwing: Om vaatletsel en bloedingen te voorkomen, is uiterste behoedzaamheid geboden tijdens het inbrengen van katheters en geleiders in slagaders en aders.

7.2 Openen van de verpakking(en) met steriele geleiders

Inspecteer de geleiderverpakkingen met het oog alvorens ze voor implantatie te openen. Volg de door de fabrikant van de geleiders verstrekte instructies. Tenzij anderszins aangegeven door de fabrikant van de geleiders, moet voor elke steriele verpakking als volgt te werk worden gegaan:

- Open de bewaardoos buiten het steriele veld en verwijder de gevormde TYVEK/PET-tray.
- Trek het TYVEK met behulp van het lipje van de buitenste gevormde PET-tray terug en zorg daarbij dat de steriele binnenste verpakking niet wordt aangeraakt.
- Open de binnenste steriele blisterverpakking op strikt steriele wijze en maak deze toegankelijk voor de assisterende. Bij de uitsparing naast het gevormde lipje kan de binnenste TYVEK/PET-container met een tangetje uit de buitenste tray worden verwijderd.
- Trek de binnenste afdekking terug, te beginnen bij het treklipje.
- Neem de geleider uit de binnenste verpakking en plaats hem op een steriel, pluisvrij oppervlak.

7.3 Openen van de steriele verpakking van de OPTIMIZER Smart IPG

De OPTIMIZER Smart IPG wordt geleverd in een bewaardoos met daarin een literatuurpakket en de steriele verpakking die met ethyleenoxide is gesteriliseerd. De steriele verpakking bestaat uit een buitenste TYVEK/PET-blisterverpakking waarin zich een binnenste TYVEK/PET-blisterverpakking bevindt. Inspecteer de verpakking met het oog alvorens deze voor de implantatieprocedure te openen. Neem contact op met de Impulse Dynamics-vertegenwoordiger als de verpakking of de verzegeling beschadigd is. In de binnenste blisterverpakking bevinden zich:

- één (1) OPTIMIZER Smart IPG
- één (1) Allen-momentsleutel 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- één (1) poortplug

Open de bewaardoos buiten het steriele veld en verwijder het gevormde TYVEK/ PET-inzetstuk. Ga als volgt te werk om de steriele verpakking te openen:

- Te beginnen bij het lipje trekt u het TYVEK van het buitenste gevormde PET-inzetstuk terug en zorgt u daarbij dat u de steriele binnenste verpakking niet aanraakt.
- Open de binnenste steriele blisterverpakking waarbij u een strikt steriele techniek handhaaft en maak hem toegankelijk voor de assisterende. De binnenste TYVEK/PET-container kan uit de buitenste tray worden verwijderd met een tangetje dat in de uitsparing naast het gevormde lipje wordt ingebracht.
- Trek de binnenste afdekking terug, te beginnen bij het lipje.
- Verwijder de OPTIMIZER Smart IPG en de accessoires.

7.4 Verificatie van de plaatsing van de geleiders

NB: De Programmer Wand van het OMNI II Programmer System (met OMNI Smart Software) is niet steriel en kan niet worden gesteriliseerd. De Programmer Wand moet in een steriele omhulling worden geplaatst voordat hij in het steriele veld kan worden ingebracht.

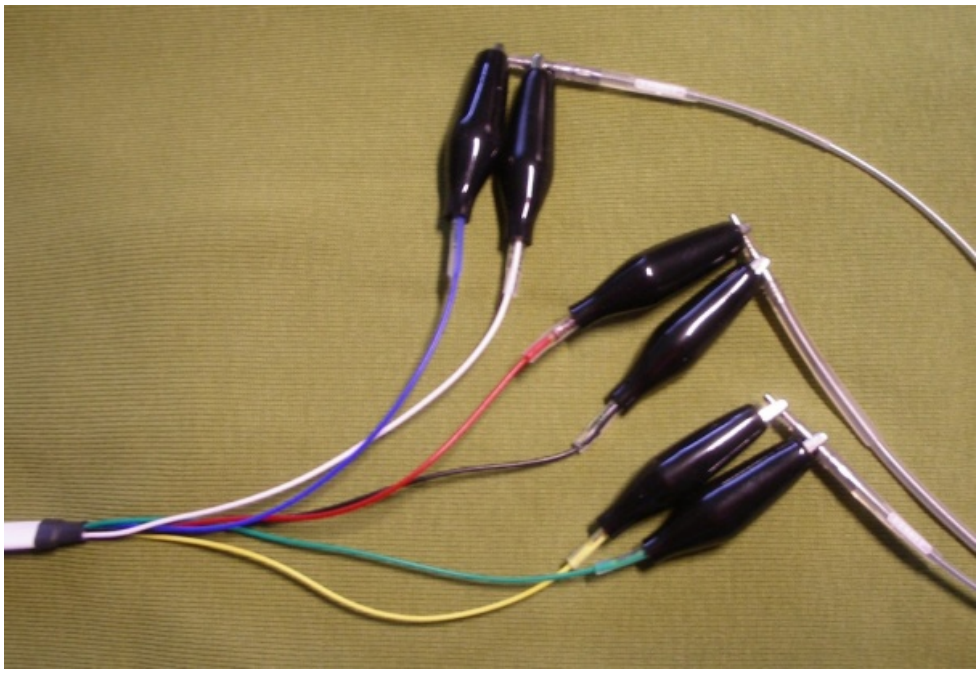
Plaats de Programmer Wand boven de IPG. Vraag de persoon die de Programmer (buiten het steriele veld) gebruikt om de geleiderimpedanties te meten en te zorgen dat deze toereikend zijn.

NB: Significante afwijking van de geleiderimpedanties bij een daaropvolgende controle kan een teken zijn van losraking van geleiders of kan duiden op een ander probleem dat nader moet worden onderzocht.

7.4.1 Bij gebruik van de verlengdraad voor de geleider en het OPTIMIZER-testapparaat

- Open de steriele verpakking van de verlengdraad voor de geleider (LEC, Lead Extension Cable) op strikt steriele wijze en maak hem toegankelijk voor de assisterende.
- Vraag een assisterende of iemand in het steriele veld om de grijze LEMO-connectorplug aan een steunverlenende laborant buiten het steriele veld te overhandigen.
- De LEMO-plug moet op de IS-1-adapterkabel van het OPTIMIZER-testapparaat worden aangesloten.
- Een persoon in het steriele veld moet de krokodillenbekklemmen van de LEC aan de hand van de volgende beschrijving op de geïmplanteerde geleiders aansluiten:
    - Sluit de als ‘RV-geleider’ geïmplanteerde geleider aan op de krokodillenbekklemmen met de RODE (tip) en ZWARTE (ring) kleurlabels.

- Sluit de als ‘LS-geleider’ geïmplanteerde geleider aan op de krokodillenbekklemmen met de GELE (tip) en GROENE (ring) kleurlabels.
- Als er een atriale geleider zal worden gebruikt, sluit dan de als ‘RA-geleider’ geïmplanteerde geleider aan op de krokodillenbek-klemmen met de BLAUWE (tip) en WITTE (ring) kleur.



Afbeelding 3: Krokodillenbekklem van de verlengdraad voor de geleider aangesloten op de geleiders

- De steunverlenende laborant moet nu in staat zijn het OPTIMIZER-testapparaat te ondervragen en de markers van alle 2 (3) geïmplanteerde geleiders te zien.

NB: Een uiteindelijke beslissing over welke geleider als RV of LS moet worden bestempeld, moet gebaseerd zijn op welke geleider aangemerkt wordt om het elektrische signaal van het ventrikel eerder waar te nemen. In het algemeen moet de RV-geleider het signaal van het ventrikel eerder waarnemen dan de LS-geleider.

- Vraag de persoon die de Programmer (buiten het steriele veld) gebruikt om de Programmer Wand boven het OPTIMIZER-testapparaat te plaatsen en het te ondervragen.
- Meet de detectiewaarden van de geleiders en controleer of deze toereikend zijn.

- Pas de detectiewaarden van elke geleider aan totdat er een consistente detectie van de elektrische signalen van het hart tot stand wordt gebracht en begin vervolgens met de cardiale-contractiliteits-modulatietherapie met een gereduceerde amplitude van 5,0 V.
- Meet de geleiderimpedanties en controleer of ze binnen de verwachte waarden zijn.

NB: Significante afwijkingen van de geleiderimpedantie of detectiewaarden bij een daaropvolgende controle kunnen een teken zijn van losraking van geleiders of kunnen duiden op een ander probleem dat nader moet worden onderzocht.

- Vraag de patiënt of hij/zij een gewaarwording voelt terwijl het OPTIMIZER-testapparaat cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie toedient. Als de patiënt geen melding doet van gewaarwordingen, verhoog de amplitude van de CCM™-signalen dan tot 7,5 V en herhaal de gewaarwordingscontrole.
- Als de patiënt uitdrukking geeft aan gevoelens van ongemak of een ander soort gewaarwording, identificeer dan de geleider die dit veroorzaakt door de toediening van CCM™ via het V-kanaal te deactiveren. Als dit geen effect heeft, activeer het V-kanaal dan opnieuw en deactiveer het LS-kanaal. Zo mogelijk moet de geleider die gewaarwordingen veroorzaakt, worden verplaatst om te zorgen dat cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie op de maximale amplitude kan worden toegediend.
- Wanneer de geleiders op hun plaats zijn, kan de LEC van de geleiders worden losgekoppeld. Zet elke geleider vast aan zijn respectievelijke geleiderverankeringshuls. Reinig de behuizing van de geleider met steriele fysiologische zoutoplossing alvorens de verankeringshuls vast te zetten aan de geleider. Zet de verankeringshuls vast met twee niet-resorbeerbare ligaturen en zet hem voorzichtig vast – **zet hem niet al te vast aan**.

7.4.2 Zonder gebruik te maken van de verlengdraad voor de geleiders

NB: De Programmer Wand van het OMNI II Programmer System (met OMNI Smart Software) is niet steriel en <u>kan niet worden gesteriliseerd</u>. De Programmer Wand moet in een steriele omhulling worden geplaatst voordat hij in het steriele veld kan worden ingebracht.

- Sluit de geïmplanteerde geleiders aan op de OPTIMIZER Smart IPG (zie 7.5 voor bijzonderheden).
- Plaats de Programmer Wand boven de IPG.
- Vraag de persoon die de Programmer (buiten het steriele veld) gebruikt om het volgende te doen:
    - Meet de detectiewaarden van de geleiders en zorg dat deze toereikend zijn.

- Pas de detectiewaarden van elke geleider aan totdat er een consistente detectie van de elektrische signalen van het hart tot stand wordt gebracht en begin vervolgens met de cardiale-contractiliteits-modulatietherapie met een gereduceerde amplitude van 5,0 V.
- Meet de geleiderimpedanties en controleer of ze binnen de verwachte waarden zijn.

NB: Significante afwijkingen van de geleiderimpedantie of detectiewaarden bij een daaropvolgende controle kunnen een teken zijn van losraking van geleiders of kunnen duiden op een ander probleem dat nader moet worden onderzocht.

- Vraag de patiënt of hij/zij een gewaarwording voelt terwijl het OPTIMIZER-testapparaat cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie toedient. Als de patiënt geen melding doet van gewaarwordingen, verhoog de amplitude van de CCM™-signalen dan tot 7,5 V en herhaal de gewaarwordingscontrole.
- Als de patiënt uitdrukking geeft aan gevoelens van ongemak of een ander soort gewaarwording, identificeer dan de geleider die dit veroorzaakt door de toediening van CCM™ via het V-kanaal te deactiveren. Als dit geen effect heeft, activeer het V-kanaal dan opnieuw en deactiveer het LS-kanaal. Zo mogelijk moet de geleider die gewaarwordingen veroorzaakt, worden verplaatst om te zorgen dat cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie op de maximale amplitude kan worden toegediend.
- Wanneer de geleiders op hun plaats zijn, zet u elke geleider vast aan zijn betreffende geleiderverankeringshuls. Reinig de behuizing van de geleider met steriele fysiologische zoutoplossing alvorens de verankeringshuls vast te zetten aan de geleider. Zet de verankeringshuls vast met twee niet-resorbeerbare ligaturen en zet hem voorzichtig vast – **zet hem niet al te vast aan**.

7.5 Aansluiten van de geïmplanteerde geleiders op de OPTIMIZER Smart IPG

Belangrijke overwegingen:

- Bij het vastzetten of losdraaien van de stelschroeven moet de tip van de momentsleutel altijd volledig en op één lijn met de stelschroef worden ingebracht. Breng de sleutel niet met een hoek in de stelschroef in.
- Voordat de IS-1-BI-geleiderconnectors worden ingebracht, moet met het oog worden gecontroleerd of geen van de stelschroeven in de kopruimten van de IPG uitsteken (zie het diagram op de IPG). Draai een eventuele stelschroef terug die voorbij de wand in de kopruimte uitsteekt door deze met de Allen-momentsleutel linksom terug te draaien. Draai de stelschroef net genoeg dat de tip van de stelschroef zich niet meer in de kopruimte bevindt. <u>Draai de stelschroef niet volledig uit het klemmenblok terug</u>.

- In geen geval mogen er andere onderdelen dan de connectors van de implanteerbare geleider (of poortplug) in de poort van de connectorklem van de IPG worden ingebracht.

NB: Als de connectors op juiste wijze zijn geïnstalleerd, bedraagt de retentiekracht van de connectors in de klemmen ten minste 10 N.

Reinig de geleiderpluggen met steriel gedistilleerd water (bij gebruik van fysiologische zoutoplossing moeten de pluggen naderhand worden drooggeveegd met een chirurgisch sponsje) en breng elke plug volledig in de betreffende connectorklem op de IPG in. Zorg dat de mannelijke uiteinden van de geleiderpluggen worden ingebracht voorbij de betreffende klemmen voor de tippen van de geleiders.

NB: Voordat de stelschroeven worden aangedraaid, moet worden gezorgd dat de connectorpin van elke geleider volledig wordt ingebracht in de betreffende connectorklem van de OPTIMIZER Smart IPG.

Draai de stelschroeven aan met de in de IPG-verpakking meegeleverde steriele Allen-momentsleutel 2. Draai de momentsleutel rechtsom totdat er een duidelijke klik te horen/te voelen is. Deze voorziening voorkomt dat de stelschroef te strak wordt aangedraaid. Oefen zorgvuldig tractie uit op de snoerontlasting van elke geleider om te zorgen dat de geleiders goed in de klem zijn verankerd. Draai tot slot de stelschroeven aan waarmee het contact tussen de ringen van de pluggen en de overeenkomstige delen van het klemmenblok wordt vastgezet.

NB: Als er geen atriale geleider met de OPTIMIZER Smart IPG zal worden gebruikt, breng dan de poortplug in die met de verpakking van de OPTIMIZER Smart IPG is meegeleverd, in de 'A'-poort van de IPG in en draai voorzichtig alleen de stelschroef van de ring aan. Het uitstekende stuk van de poortplug kan worden verkort, maar het verdient aanbeveling om een stuk van ten minste 1 cm uit de IPG te laten uitsteken om te zorgen dat de poortplug in de toekomst kan worden verwijderd als het nodig wordt om een atriale detectiegeleider aan te sluiten.

Waarschuwing: Draai de stelschroef van de tip NIET te strak aan, omdat de poortplug daardoor kan worden beschadigd!

NB: Anderszins kan er een commercieel verkrijgbare bipolaire IS-1-poortplug worden gebruikt om de atriale poort van de OPTIMIZER Smart IPG aan te sluiten.

7.6 Dissectie van de pocket van de IPG

Stompe dissectie direct op de bovenkant van de fascia is de voorkeursmethode voor het maken van de pocket, die net groot genoeg moet zijn om ruimte te bieden voor de IPG en overtollige geleiderlussen.

NB: Bij de dissectie van de pocket moet er rekening mee worden gehouden dat, om opladen mogelijk te maken, de afstand tussen de oplaadeenheid en de OPTIMIZER Smart IPG niet meer dan 4 cm (1,5 inch) mag bedragen.

7.7 Inbrengen van de OPTIMIZER Smart IPG en sluiten van de pocket

Breng de OPTIMIZER Smart IPG in de onderhuidse pocket in. Hoewel het theoretisch mogelijk is de OPTIMIZER Smart IPG in welke positie dan ook te ondervragen en op te laden, is de voorkeursplaatsing zodanig dat de letters naar de voorkant wijzen; bij die plaatsing wordt de beste koppeling verkregen tussen de oplaadspoel in de kop en de OPTIMIZER Mini Charger.

De aanbevolen maximale implantatiediepte voor de juiste ondervraging en oplading van het apparaat is niet meer dan 2,5 cm. Rol overtollige geleider op en plaats deze opgerolde gedeelten rond de IPG of in de pocket onder het apparaat. Zorg ervoor dat de geleiders niet meer dan een lichte kromming vertonen waar ze tevoorschijn komen uit de IPG-connectorklem en dat er geen tractie of spanning op wordt uitgeoefend. Zet de IPG aan de fascia vast met een niet-resorbeerbare hechtdraad en sluit de pocket.

Na implantatie van het apparaat moeten er röntgenopnamen worden gemaakt om pneumothorax uit te sluiten, zelfs als er geen symptomen zijn. Voorts moet de juiste werking van het apparaat worden gecontroleerd door middel van ondervraging van het apparaat, waarbij ook losraking van geleiders kan worden opgespoord. Daarna moeten patiënten gedurende minimaal 24 uur voordat ze worden ontslagen, de gebruikelijke postoperatieve zorg krijgen. Het gebruik van narcotica voor pijnverlichting moet tot het minimum worden beperkt.

Opmerking: Als er ook een ICD bij de patiënt wordt geïmplanteerd, moeten tests van de interactie met het gelijktijdig gebruikte apparaat worden uitgevoerd (zie bijlage III).

8. EXPLANTATIE/VERVANGING VAN HET APPARAAT

Er is speciaal voorzichtigheid geboden bij het openen van de pocket van de IPG om te voorkomen dat er beschadiging wordt toegebracht aan de geleiders die met de OPTIMIZER Smart IPG zijn geïmplanteerd. Nadat de IPG uit de pocket is getrokken, kunnen de stelschroeven met een steriele Allen-momentsleutel 2 worden losgezet. Terwijl u de IPG met één hand vasthoudt, grijpt u elke siliconen geleiderconnector tussen de duim en de wijsvinger vast. Trek de geleiderconnectors los van de klem door behoedzaam constante tractie uit te oefenen. Ook kan de tractie worden vergemakkelijkt door de pluggen met een steriel doekje vast te grijpen. Oefen nooit tractie op de behuizing van de geleiders zelf uit, omdat de geleiders daardoor kunnen worden beschadigd en de geleiders defect kunnen raken.

NB:

- Bij het vastzetten of losdraaien van een stelschroef moet de tip van de momentsleutel altijd volledig en op één lijn met de stelschroef worden ingebracht. Breng de momentsleutel niet met een hoek in de stelschroef in.
- Voordat de IS-1-BI-geleiderconnectors worden ingebracht, moet met het oog worden gecontroleerd dat geen van de stelschroeven in een van de kopruimten van de IPG uitsteekt. Draai een eventuele stelschroef die voorbij de wand in de kopruimte uitsteekt terug door deze met de Allen-momentsleutel linksom terug te draaien. Draai de stelschroef net genoeg dat de tip van de stelschroef zich niet meer in de kopruimte bevindt. Draai de stelschroef niet volledig uit het klemmenblok terug.

Reinig de geleiderpluggen met steriel gedistilleerd water (bij gebruik van fysiologische zoutoplossing moeten de pluggen naderhand worden drooggeveegd met een chirurgisch sponsje) en breng de plug volledig in de betreffende connectorklem van de OPTIMIZER Smart IPG in. Zorg dat de tippen van de geleiderpluggen worden ingebracht voorbij de betreffende klemmen voor de tippen van de geleiders. Draai de stelschroeven aan met de in de OPTIMIZER Smart-verpakking meegeleverde steriele momentsleutel 2. Draai de Allen-momentsleutel rechtsom totdat u duidelijk het geklik kunt horen en voelen dat overmatige torsie op de stelschroef beperkt. Oefen zorgvuldig tractie uit op de snoerontlasting van elke geleider om te zorgen dat de geleiders goed in de klem zijn verankerd. Draai tot slot de stelschroeven aan waarmee het contact tussen de ringen van de pluggen en de overeenkomstige delen van het klemmenblok wordt vastgezet.

Zorg dat u bij het vervangen van een OPTIMIZER Smart IPG met het oog controleert of de isolatie van de geleiders intact is. Nu moeten ook de impedanties en detectiedrempels met een PSA worden beoordeeld.

Wanneer de OPTIMIZER Smart IPG wordt geëxplanteerd en niet wordt vervangen, moeten de resterende geïmplanteerde geleiders met een dop worden afgedekt nadat ze van de IPG zijn losgekoppeld.

Alle geëxplanteerde OPTIMIZER Smart IPG's moeten voor tests en analyse naar Impulse Dynamics worden geretourneerd, wat waardevolle informatie kan opleveren over het verder verbeteren van de kwaliteit en betrouwbaarheid van het apparaat.

Waarschuwing: Een OPTIMIZER Smart IPG mag nooit worden verbrand. De IPG moet worden geëxplanteerd voordat een overleden patiënt wordt gecremeerd.

Waarschuwing: Implanteerbare onderdelen mogen niet opnieuw worden gebruikt als ze eerder in een andere patiënt geïmplanteerd zijn geweest.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNCTIES EN PROGRAMMEEROPTIES

9.1 Bedieningsmodi

De implanteerbare OPTIMIZER Smart IPG heeft drie bedieningsmodi:

- Standby (OOO) (stand-by OOO): Het apparaat staat in stand-by; er worden geen voorvallen gedetecteerd en er worden geen treinen met CCM™-signalen afgegeven.
- Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM): Het apparaat detecteert atriale, ventriculaire en local sense-voorvallen en is in staat om CCM™-signalen af te geven.
- Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM): Het apparaat detecteert ventriculaire en local sense-voorvallen en is in staat om CCM™-signalen af te geven zonder atriale detectievoorvallen te hoeven te detecteren.

9.2 De status CCM Off (CCM uit)

Onder bepaalde omstandigheden, die hieronder staan vermeld, is de OPTIMIZER Smart IPG ingesteld op een speciale 'Off'-status (uit):

- **Permanent Off** (permanent uit): In deze status geeft de OPTIMIZER Smart IPG geen CCM™-signalen af, hoewel hij cardiale voorvallen detecteert en classificeert. Deze status kan alleen worden veranderd door de OMNI Smart Programmer-applicatie te gebruiken om de OPTIMIZER Smart IPG onder toezicht van een arts te herprogrammeren. De patiënt of de arts kan de OPTIMIZER Smart IPG in de status **Permanent Off** (permanent uit) forceren door een magneet boven de implantatieplaats van de OPTIMIZER Smart IPG te plaatsen en deze gedurende ten minste twee hartcycli (2–3 seconden) dicht bij het apparaat te houden.

  NB: Deze status **Permanent Off** (permanent uit) wordt in stand gehouden zelfs nadat de magneet is verwijderd van de implantatieplaats.

- **DOWN** (UITGESCHAKELD): In deze status geeft de OPTIMIZER Smart IPG geen CCM™-signalen af en detecteert hij mogelijk geen cardiale voorvallen. Deze status kan uitsluitend worden omgekeerd door de OPTIMIZER Smart IPG onder toezicht van een arts met de OMNI Smart Programmer-applicatie te resetten. In het onwaarschijnlijke geval dat de logische circuits van het systeem op inconsistente wijze werken, gaat de OPTIMIZER Smart IPG automatisch over op de status '**DOWN**' (UITGESCHAKELD).

9.3 A/V-detectie

Door middel van in het hart geïmplanteerde geleiders kan de OPTIMIZER Smart IPG activiteit in de vorm van door het hart voortgebrachte elektrische signalen, bijvoorbeeld elektrische depolarisatievoorvallen die zich tijdens de hartcyclus voordoen, waarnemen, detecteren en analyseren. De controller en de signaalgeneratiecircuits van de OPTIMIZER Smart IPG zijn geprogrammeerd om de door de elektroden en detectiecircuits gedetecteerde signalen te ontvangen en, op basis van het gedetecteerde signaal, hun eigenschappen (inclusief bijvoorbeeld de grootte en de timing) te analyseren, en om te bepalen of de afgifte van het CCM™-signaal al dan niet moet worden getriggerd en wanneer het CCM™-signaal moet worden afgegeven.

NB: De instellingen voor de atriale (A) parameters zijn alleen actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) staat.

9.3.1 A/V-detectiegeleiders

Voorvallen van het rechterhart worden via twee detectiegeleiders gedetecteerd:

- **A-geleider:** in het rechteratrium (A) gepositioneerde geleider
- **V-geleider:** in het rechterventrikel (V) gepositioneerde geleider

9.3.2 A/V-detectieparameters

A en V polarity en A en V sensitivity (A- en V-polariteit en -gevoeligheid) zijn de parameters die bepalen hoe voorvallen van het rechterhart worden gedetecteerd.

- **Sensitivity** (gevoeligheid): Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de Atrium sensitivity (gevoeligheid van het atrium) worden ingesteld op een van 13 waarden tussen 0,1 mV en 5,0 mV, en kan de Ventricle sensitivity (gevoeligheid van het ventrikel) worden ingesteld op een van 18 waarden tussen 0,1 mV en 10,0 mV.

  NB: Wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM) staat, is de minimaal toelaatbare instelling voor de Ventricle sensitivity (gevoeligheid van het ventrikel) 1,0 mV.

- **Polarity** (polariteit): Voor het configureren van A- en V-detectie biedt de OPTIMIZER Smart IPG de volgende opties:
  - **Bipolar** (bipolair): Het signaal tussen de 'tip' van de geleider (distale elektrode) en de 'ring' (proximale elektrode) van een bipolaire geleider wordt gedetecteerd.
  - **Unipolar** (unipolair): Het signaal tussen de tip van de geleider (distale elektrode) en de behuizing van de OPTIMIZER Smart IPG wordt gedetecteerd.

9.3.3 Refractory Period (refractaire periode)

De Refractory Period (refractaire periode) bestaat uit de tijdsintervallen wanneer de OPTIMIZER Smart IPG geen inputvoorvallen detecteert. De refractaire periode is van toepassing op detectie van het rechterhart:

- **Refractory** (refractair): Signalen die binnen deze periode na een atriaal of ventriculair voorval worden gedetecteerd, worden niet als atriale of ventriculaire voorvallen geregistreerd. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de A/V-refractaire periode worden ingesteld op waarden tussen 148 ms en 453 ms, met stappen van 8 ms.

9.4 Opties voor toediening van CCM™

De implanteerbare OPTIMIZER Smart IPG heeft drie opties voor het plannen van de toediening van CCM™:

- **CCM OFF** (CCM UIT): geen afgifte van CCM™-signalen
- **Timed** (getimed): Het apparaat is geprogrammeerd om cardiale-contractiliteits-modulatietherapie toe te dienen binnen het tijdsbestek tussen de Start Time (starttijd) (standaard: 0:00) en de End Time (eindtijd) (standaard: 23:59) voor de duur die gespecificeerd is door de ON Time (tijd AAN) (standaard: 1 u) en pauzerend gedurende de hoeveelheid tijd die gespecificeerd is door de OFF Time (tijd UIT) (standaard: 2 u 25 min). De standaardinstelling voor de toediening van cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie is 7 uur per dag.

NB: Na elk oplaadproces wordt een ON (AAN)-fase gestart. De timer hervat het normale programma bij de volgende middernacht.

- **Continuous** (continu): continue afgifte van CCM™-signalen (alleen voor testdoeleinden).

9.5 Afgifte van CCM™-signalen

Dit gedeelte gaat in op hoe de implanteerbare OPTIMIZER Smart IPG CCM™-signalen aan het hart afgeeft.

9.5.1 Kanalen

CCM™-signalen kunnen ofwel via een van de volgende kanalen of via een combinatie van deze kanalen worden afgegeven:

- **V lead** (V-geleider)
- **LS lead** (LS-geleider)

9.5.2 Parameters voor CCM™-signalen

Het CCM™-signaal is een pulstrein die bestaat uit een programmeerbaar aantal achtereenvolgende pulsen, elk met twee fasen van tegenovergestelde polariteit en programmeerbare duur.

- **Number of Pulses** (aantal pulsen): Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan het aantal pulsen worden ingesteld op 1, 2 of 3.
- **Delay** (vertraging): De afgifte van CCM™-signalen wordt getriggerd door het Local Sense-voorval. De vertragingsparameter (het koppelings-interval) is het tijdsinterval tussen de voorflank van het Local Sense triggerende voorval en het begin van de afgifte van de CCM™-pulstrein. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de vertragingsparameter worden ingesteld op waarden tussen 3 ms en 140 ms, met stappen van 1 ms.

  NB: Wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM) staat, is de maximaal toelaatbare instelling voor deze parameter 45 ms.
- **Amplitude:** Dit is de initiële spanning van het CCM™-signaal. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de amplitude worden ingesteld op waarden tussen 4,0 V en 7,5 V, met stappen van 0,5 V.
- **Phase Duration** (duur van fase): De duur van de fase van de pulsen die het CCM™-signaal vormen, kan met de OMNI Smart Programmer-applicatie worden geprogrammeerd op een van 4 mogelijke waarden tussen 5,14 ms en 6,60 ms. De duur van beide fasen wordt automatisch ingesteld op identieke waarden.

- **Phase Polarity** (polariteit van fase): De polariteit van de fase van de pulsen die het CCM™-signaal vormen, kan met de OMNI Smart Programmer-applicatie op 'Positive' (positief) of 'Negative' (negatief) worden geprogrammeerd. Wanneer de polariteit van PHASE 1 (fase 1) op één waarde wordt ingesteld, wordt de polariteit van PHASE 2 (fase 2) automatisch op de tegenovergestelde waarde ingesteld.

9.5.3 Balancerende fase

De afgifte van elke CCM™-pulstrein wordt afgerond met een balancerende fase, die eventuele resterende polarisatie bij het raakvlak van de elektrode en het weefsel ontlaadt. Het balanceren vindt plaats door de kanalen die worden gebruikt om het CCM™-signaal af te geven, gedurende een periode van 40 ms kort te sluiten.

9.5.4 Interactie van parameters

Om te voorkomen dat foutieve voorvallen worden gedetecteerd, moet het CCM™-signaal volledig binnen de rechteratriale en rechterventriculaire refractaire periode worden afgegeven. Vóór het einde van deze refractaire perioden wordt een 86 ms lang ruisvenster geactiveerd om externe storing te detecteren. Daarom moet de afgifte van CCM™-signalen worden voltooid voordat het ruisvenster wordt geopend. Dit wordt bewerkstelligd door de volgende beperking in acht te nemen:

- *De som van de waarden Alert Start (begin van waarschuwing), Alert Width (breedte van waarschuwing), CCM Delay (CCM-vertraging) en CCM Train Total Duration (totale duur van CCM-trein) moet kleiner zijn dan het laagste van de twee volgende waarden: rechteratriale refractaire periode, rechterventriculaire refractaire periode min 86 ms.*

Als het V-kanaal wordt gebruikt voor de afgifte van CCM™-signalen, moet ook de balancerende fase worden voltooid voordat het ruisvenster begint. Dit kan worden bewerkstelligd door de volgende beperking op te leggen:

- *Als het V-kanaal voor de afgifte van CCM™-signalen wordt gebruikt, moet de som van de waarden Alert Start (begin van waarschuwing), Alert Width (breedte van waarschuwing), CCM Delay (CCM-vertraging), CCM™ Train Total Duration (totale duur van CCM™-trein) en Balancing Phase (balancerende fase) (40 ms) kleiner zijn dan het laagste van de twee volgende waarden: rechteratriale refractaire periode, rechterventriculaire refractaire periode min 86 ms.*

De Alert Start (begin van waarschuwing)-tijd heeft betrekking op het rechterventriculaire voorval. Als de waarde van de Alert Start (begin van waarschuwing) negatief is en er een local sense-voorval wordt gedetecteerd tijdens het AV-interval, moet er daarom een rechterventriculair voorval optreden en moet dit gedetecteerd worden voordat het apparaat kan vaststellen of het voorval binnen het waarschuwingsvenster viel. Dat houdt in dat de OPTIMIZER Smart IPG geen CCM™-signaal kan afgeven voordat het rechterventriculaire voorval plaatsvindt. Dit wordt bewerkstelligd door de volgende beperking in acht te nemen:

- *De som van Alert Start (begin van waarschuwing) en CCM Delay (CCM-vertraging) moet gelijk aan of groter dan 3 ms zijn.*

9.6 Parameters voor blokkering van CCM™

Door de trein van gedetecteerde cardiale voorvallen te analyseren op basis van hun opeenvolging en hun volgorde in de tijd 'beslist' de OPTIMIZER Smart IPG voor elke actie van het hart om al dan niet CCM™-signalen af te geven.

9.6.1 Aantal hartslagen voor blokkering van CCM™-signalen

Voor de periode wanneer de afgifte van CCM™-signalen wordt geblokkeerd, kan het aantal hartslagen worden geprogrammeerd gedurende welke de afgifte van CCM™-signalen geblokkeerd blijft na het initiële blokkerende voorval. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan het aantal geblokkeerde hartslagen worden ingesteld op een willekeurige waarde tussen 1 en 16. Dit houdt in dat de toediening van CCM™ geblokkeerd kan worden van geen tot 15 extra hartslagen na de hartslag die aanleiding geeft tot het initiële blokkerende voorval.

Dit aantal geblokkeerde cycli is van toepassing op het meest actuele voorval dat tot de blokkering van signalen leidt; m.a.w. een nieuwe blokkerende omstandigheid die optreedt tijdens een periode van reeds geblokkeerde afgifte van CCM™-signalen, start een nieuwe blokkeringsperiode.

9.6.2 Omstandigheden die blokkering veroorzaken

De volgende voorvallen worden door de OPTIMIZER Smart IPG waargenomen en gedetecteerd terwijl deze in de modus **Active** (actief) verkeert. Deze voorvallen worden ook in de statistische dataset ingevoerd en zij hebben betrekking op overgebrachte markervoorvallen. Terwijl de afgifte van de trein CCM™-signalen plaatsvindt, blokkeren dergelijke voorvallen de afgifte van CCM™-signalen.

- **Short AV (kort AV):** Intervallen tussen een atriaal voorval en een ventriculair voorval worden als 'Short AV (kort AV)' beschouwd als ze onder een geprogrammeerde drempel vallen. Met behulp van de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de drempel van het korte AV worden ingesteld op een van 49 mogelijke waarden tussen 23 ms en 398 ms. De afgifte van CCM™-signalen wordt *altijd geblokkeerd* als een omstandigheid van kort AV wordt gedetecteerd.

NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) bevindt.

- **Long AV** (lang AV): Intervallen tussen een atriaal voorval en een ventriculair voorval worden als 'Long AV (lang AV)' beschouwd als ze een geprogrammeerde drempel overschrijden. Met behulp van de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de drempel van het lange AV worden ingesteld op een van 49 mogelijke waarden tussen 23 ms en 398 ms. De afgifte van CCM™-signalen wordt *altijd geblokkeerd* als een omstandigheid van lang AV wordt gedetecteerd.

  NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) bevindt.

- **Atrial Tachycardia** (atriale tachycardie): Een atriale frequentie die een bepaalde drempel overschrijdt, wordt als atriale tachycardie beschouwd. Met behulp van de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de frequentie voor de atriale tachycardiedrempel worden ingesteld op een van 51 mogelijke waarden tussen 62 bpm en 179 bpm. De afgifte van CCM™-signalen wordt *altijd geblokkeerd* wanneer er atriale tachycardie wordt gedetecteerd.

  NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) bevindt.

- **Premature Ventricular Contractions** (premature ventriculaire contracties) (PVC): Een gedetecteerd rechterventriculair voorval wordt beschouwd een PVC te zijn als het is voorafgegaan door een ander rechterventriculair detecterend voorval zonder een tussenliggend atriaal detecterend voorval. De afgifte van CCM™-signalen wordt *telkens geblokkeerd* wanneer een PVC-omstandigheid wordt gedetecteerd.

  NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) bevindt.

- **LS Out of Alert** (LS buiten waarschuwing**)**: Een local sense-voorval dat wordt gedetecteerd na het einde van het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) triggert een omstandigheid LS Out of Alert (LS buiten waarschuwing). Het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) is het tijdsinterval gedurende welk de voorflank van geldige LS-voorvallen de afgifte van CCM™-signalen triggert. Hoe dit wordt geprogrammeerd, is uiteengezet in paragraaf 9.8.1.

- **Ventricular Tachycardia** (ventriculaire tachycardie) (VT): Een ventriculaire frequentie die een bepaalde drempel overschrijdt, wordt als ventriculaire tachycardie beschouwd. Met behulp van de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de frequentie voor de ventriculaire tachycardiedrempel worden ingesteld op een van 19 mogelijke waarden tussen 62 bpm en 110 bpm. De afgifte van CCM™-signalen wordt *altijd geblokkeerd* wanneer er ventriculaire tachycardie wordt gedetecteerd.

  NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM) bevindt.

- **Atriale en ventriculaire ruis:** Ondanks diverse methoden voor het detecteren en filteren van ruissignalen die bij de OPTIMIZER Smart IPG optreden, kunnen ruis van sterke elektromagnetische bronnen (bijv. draagbare telefoons, radiozenders) en ruis van fysiologische voorvallen (bijv. myopotentialen) storing opleveren bij de detectie van cardiale voorvallen.

  Telkens wanneer signalen van een hogere frequentie (meer dan 11,6 Hz) worden gedetecteerd op het atriale of ventriculaire kanaal, gaat de besturingslogica van de OPTIMIZER Smart IPG uit van de aanwezigheid van ruis en doet melding van een A/V-ruisomstandigheid. De afgifte van CCM™-signalen wordt *altijd geblokkeerd* als er atriale of ventriculaire ruis wordt gedetecteerd.

9.7 Local Sensing (het gebruik van local sense)

De lokale elektrische activiteit van het ventriculaire myocard wordt gedetecteerd via de Local Sense (LS)-geleider. De gevoeligheid van het LS-kanaal kan met de OMNI Smart Programmer-applicatie worden ingesteld op een van 18 waarden tussen 0,1 mV en 10,0 mV.

NB: Wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM) staat, is de minimaal toelaatbare instelling voor deze parameter 1,0 mV.

9.8 Triggering van CCM™ op basis van Local Sense-voorvallen

De afgifte van treinen van CCM™-signalen wordt gesynchroniseerd met de intrinsieke elektrische activiteit in de nabijheid van de Local Sense (LS)-elektrode. Het LS-kanaal is geconfigureerd om de elektrische activiteit van een klein, gelokaliseerd gebied van het hart (dicht bij de fixatieplaats van de LS-elektrode) te detecteren. In respons op deze gedetecteerde activiteit evalueert de OPTIMIZER Smart IPG het myocardiale elektrische signaal om te bepalen of het voldoet aan de criteria die gedefinieerd zijn door de groep LS-parameterwaarden die in het apparaat zijn geprogrammeerd. Als aan de criteria wordt voldaan, geeft het apparaat de CCM™-stimulus af. De timing van het door het LS-kanaal binnen een cardiale cyclus gedetecteerde signaal, vooral met betrekking tot de R-golf, is het belangrijkste criterium op basis waarvan de OPTIMIZER Smart IPG de cyclus als normaal of abnormaal classificeert. CCM™-signalen worden *niet afgegeven* tijdens cycli die als abnormaal worden geclassificeerd.

Mits de afgifte van CCM™-signalen niet wordt verhinderd door de detectie van een Local Sense-voorval dat niet strookt met het Alert Window (waarschuwingsvenster), kan de OPTIMIZER Smart IPG in de loop van een dag CCM™-pulsen afgeven aan duizenden hartslagen. Zo kan hij bijvoorbeeld CCM™ aan ettelijke duizenden hartslagen van in totaal 50.000 achtereenvolgende hartslagen afgeven.

9.8.1 Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster)

Wanneer de interne logica van het apparaat ventriculaire voorvallen detecteert die overeenstemmen met hartcycli die niet als abnormaal geclassificeerd zijn vanwege ruis, atriale tachycardie of vermoede PVC's, opent deze een Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster). Het waarschuwingsvenster kan zich voordoen binnen het AV-interval, binnen het VA-interval of gedeeltelijk binnen het AV-interval en gedeeltelijk binnen het VA-interval.

Het eerste voorval dat binnen het venster wordt gedetecteerd, dient als trigger voor de afgifte van CCM™-signalen.

Geldige Local Sense-voorvallen die buiten het waarschuwingsvenster worden gedetecteerd, worden beschouwd PVC's te zijn en blokkeren de afgifte van CCM™-signalen gedurende een programmeerbaar aantal cycli. Blokkerende Local Sense-voorvallen kunnen worden gedetecteerd tussen een triggerend Local Sense-voorval en het begin van het overeenkomstige CCM™-signaal, dat in dit geval niet wordt toegediend.

Het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) is het tijdsinterval gedurende welk de voorflank van geldige LS-voorvallen wordt gebruikt om de afgifte van CCM™-signalen te triggeren.

De positie in tijd van dit venster wordt bepaald door twee programmeerbare parameters:

- **Alert Start** (begin van waarschuwing): Begint met het rechter-ventriculaire voorval. Met behulp van de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de Alert Start (begin van waarschuwing) worden ingesteld op waarden tussen -100 ms en 100 ms, met stappen van 2 ms. Het waar-schuwingsvenster begint binnen het AV-interval als deze waarde negatief is.
- **Alert Width** (breedte van waarschuwing): Equivalent aan de duur van het waarschuwingsvenster. Met behulp van de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de Alert Width (breedte van waarschuwing) worden ingesteld op waarden tussen 1 ms en 40 ms, met stappen van 1 ms. Als de som van **Alert Start** (begin van waarschuwing) en **Alert Width** (breedte van waarschuwing) negatief is, eindigt het waarschuwingsvenster binnen het AV-interval.

  NB: Wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM) staat, is de maximaal toelaatbare instelling voor deze parameter 30 ms.

De voorflank van het eerste voorval dat binnen dit venster wordt gedetecteerd, wordt gebruikt om de afgifte van CCM™-signalen te triggeren. Wanneer een voorval wordt gedetecteerd, wordt het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) onmiddellijk gesloten. Alle Local Sense-voorvallen die worden gedetecteerd nadat het venster sluit, worden beschouwd buiten het waarschuwingsvenster te liggen en te leiden tot de status **LS Out of Alert** (LS buiten waarschuwing).

Als een Local Sense-voorval buiten het waarschuwingsvenster wordt gedetecteerd, wordt de afgifte van CCM™-signalen *altijd geblokkeerd.*

9.8.2 Local Sense refractaire perioden

Met uitzondering van voorvallen die zich tijdens Local Sense refractaire perioden voordoen, wordt elk voorval dat via het LS-kanaal wordt gedetecteerd, beschouwd een geldig Local Sense-voorval te zijn.

Local Sense refractaire perioden omvatten:

- **Pre A Refractory Period** (pre-A refractaire periode): Eindigt met het atriale voorval. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de duur worden ingesteld op waarden tussen 0 ms en 55 ms, met stappen van 5 ms.

  NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) bevindt.

- **Post A Refractory Period** (post-A refractaire periode): Begint met het atriale voorval. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de duur worden ingesteld op waarden tussen 0 ms en 55 ms, met stappen van 5 ms.

  NB: Deze parameter is uitsluitend actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG zich in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) bevindt.

- **Pre V Refractory Period** (pre-V refractaire periode): Eindigt met het ventriculaire voorval. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de duur worden ingesteld op waarden tussen 0 ms en 55 ms, met stappen van 5 ms.

- **Post V Refractory Period** (post-V refractaire periode): Begint met het ventriculaire voorval. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de duur worden ingesteld op waarden tussen 0 ms en 39 ms, met stappen van 1 ms.

- **Post LS Refractory Period** (post-LS refractaire periode): Begint met een geldig LS-voorval. Met de OMNI Smart Programmer-applicatie kan de duur worden ingesteld op een van 56 mogelijke waarden tussen 15 ms en 250 ms.

- **Post CCM™ Refractory Period** (post-CCM™ refractaire periode): Begint met de start van de trein van CCM™-signalen en eindigt met het einde van de **Right V Refractory Period** (rechter-V refractaire periode).

9.8.3 Opmerkingen

Als de pre- en postventriculaire LS refractaire perioden binnen het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) vallen (d.w.z. als de Alert Start [begin van waarschuwing] negatief is en de som van Alert Start [begin van waarschuwing] en Alert Width [breedte van waarschuwing] langer is dan de postventriculaire refractaire periode), triggeren alleen Local Sense-voorvallen die binnen het waarschuwingsvenster en buiten de ventriculaire LS refractaire perioden vallen, de afgifte van CCM™-signalen.

Als een Local Sense-voorval wordt gedetecteerd nadat het venster sluit en voordat de afgifte van de trein van CCM™-signalen begint, wordt het nieuwe voorval beschouwd buiten het waarschuwingsvenster te vallen en wordt de afgifte van CCM™-signalen geblokkeerd.

In de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) kan het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) niet starten vóór het atriale voorval. Als de Alert Start (begin van waarschuwing) daarom optreedt vóór het einde van de postatriale refractaire periode (Alert Start [begin van waarschuwing] is negatief en het AV-interval min de postatriale refractaire periode is kleiner dan de absolute waarde van Alert Start [begin van waarschuwing]), start het Local Sense Alert Window (local sense-waarschuwingsvenster) op het einde van de postatriale refractaire periode.

9.8.4 Interactie van parameters

Local Sense-signalen worden genegeerd tijdens Local Sense refractaire perioden. Daarom staat de OMNI Smart Programmer-applicatie niet toe dat het *waarschuwingsvenster begint of eindigt binnen de pre- en/of postventriculaire refractaire periode.*

10. SERVICE EN GARANTIE

Voor assistentie bij noodgevallen heeft Impulse Dynamics professionele technische medewerkers die de klok rond klaar staan. Als u assistentie nodig hebt, neem dan contact op met de plaatselijke Impulse Dynamics-vertegenwoordiger.

10.1 Informatie over de beperkte garantie

Impulse Dynamics garandeert dat alle IPG's (met inbegrip van de betreffende firmware en software) geen defecten in materiaal en vakmanschap zullen vertonen gedurende een periode van 24 maanden na de oorspronkelijke implantatie van de IPG tenzij een langere periode is vereist conform de van toepassing zijnde wetgeving (de 'garantieperiode').

Als een IPG of enig deel daarvan defect lijkt wat materialen of vakmanschap betreft of niet aan de van toepassing zijnde specificaties lijkt te voldoen, zal Impulse Dynamics defecte of niet-conformerende implanteerbare componenten vervangen of defecte of niet-conformerende niet-implanteerbare componenten repareren of vervangen. De garantieperiode voor een vervangen of gerepareerde IPG is de tijd die van de oorspronkelijke garantieperiode resteert of negen maanden vanaf de bezorging van de gerepareerde of vervangen IPG, welke ook maar langer is.

Onder deze garantie is Impulse Dynamics niet aansprakelijk als uit tests en analyses blijkt dat het vermeende defect of de vermeende niet-conformiteit van de IPG niet aanwezig is of veroorzaakt is door onjuist gebruik, nalatigheid, onjuiste implantatie of follow-up, niet-gemachtigde pogingen tot reparatie door de gebruiker of als gevolg van een ongeluk, brand, bliksem of andere gevaren.

10.2 Verplicht opladen van de batterij

De oplaadbare batterij in de OPTIMIZER Smart IPG dient om optimale werking te leveren als hij wekelijks volledig wordt opgeladen. Hoewel het acceptabel is als er meer dan één week verstrijkt tussen volledige oplaadcycli als dit incidenteel plaatsvindt, zijn regelmatige wekelijkse oplaadsessies vereist om achteruitgang van de batterij te voorkomen, waardoor de levensduur van het apparaat uiteindelijk zou worden verkort.

BIJLAGE I

Voor het gemak van de gebruiker is het onderstaande overzicht een korte en beknopte samenvatting van de eigenschappen van de OPTIMIZER Smart IPG. Sommige van deze gegevens zijn ook in de tekst zelf van de handleiding opgenomen.

Fysieke eigenschappen

Model	OPTIMIZER Smart IPG
Hoogte (mm)	69,4 ± 2,0
Breedte (mm)	47,5 ± 0,5
Dikte (mm)	11,5 ± 0,5
Volume (cm^3)	30,5 ± 0,5
Massa (g)	46 ± 3,0
Blootgesteld oppervlak van metalen behuizing (cm^2)	58,1
Radiopake ID	**ID OS y**[1]
Materialen die contact maken met menselijk weefsel	Titaan Epoxyhars Siliconenrubber
Geleiderconnectors	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]De fabrikantencode staat voor Impulse Dynamics; de ID-code van het model voor de OPTIMIZER is 'OS'; y komt overeen met de code voor het jaar: A voor 2015, B voor 2016, C voor 2017, D voor 2018 enz.

Batterij

Model en IEC-type	QL02001, oplaadbaar
Fabrikant	Quallion
Chemische stof	Lithium-ion
Indicator LBI (batterij bijna leeg)	3,3 V
Levensduur batterij tot einde levensduur	> 15 jaar[1]
Capaciteit bij benadering na opladen tot LBI	200 mAh

[1] Vervanging aangewezen wanneer de IPG de toediening van CCM-therapie geen gehele week met routinematig wekelijks opladen in stand kan houden.

Stroomverbruik

Modus	Stroom
OOO	Minder dan 40 µA
ODO-LS-CCM UIT	Minder dan 45 µA
ODO-LS-CCM AAN	Minder dan 1200 µA[1]

[1] Het stroomverbruik van de OPTIMIZER Smart IPG is in hoge mate afhankelijk van de energie die wordt afgegeven door de CCM™-pulstrein.

Veilige modus

Modus	Beschrijving
DOWN-modus (UITGESCHAKELDE modus)	Wanneer het apparaat omstandigheden ervaart die beschouwd worden het gevolg van defecte circuits van het apparaat of softwaredefecten te zijn, gaat het over op de DOWN-modus (UITGESCHAKELDE modus). In de DOWN-modus (UITGESCHAKELDE modus) is het apparaat volledig in rust; er worden geen CCM™-signalen afgegeven en er worden geen cardiale voorvallen gedetecteerd. Om het apparaat uit deze modus te halen, moet er een reset van het apparaat worden uitgevoerd onder toezicht van een arts.

Programmeerbare parameters

BEDIENINGSMODI

Modus	Eigenschappen
OOO	Stand-bymodus: er worden geen voorvallen gedetecteerd en er worden geen CCM™-pulstreinen afgegeven.
ODO-LS-CCM	Actieve modus waarin het apparaat atriale, ventriculaire en Local Sense-voorvallen detecteert en in staat is om CCM™-signalen af te geven.
OVO-LS-CCM	Actieve modus waarin het apparaat ventriculaire en Local Sense-voorvallen detecteert en in staat is om CCM™-signalen af te geven zonder atriale detectievoorvallen te hoeven te detecteren.

A/V-DETECTIEPARAMETERS

Naam van parameter	Waarden
Atrium sense amplifier sensitivity (gevoeligheid van atriale detectieversterking)	13 mogelijk tussen 0,1 mV en 5,0 mV[1]
Ventricle sense amplifier sensitivity (gevoeligheid van ventriculaire detectieversterking)	18 mogelijk tussen 0,1 mV en 10,0 mV
Atrium sensing polarity[1] (polariteit van atriale detectie)	Unipolair, bipolair
Ventricle sensing polarity (polariteit van ventriculaire detectie)	Unipolair, bipolair
Atrium refractory period[1] (atriale refractaire periode)	Tussen 148 ms en 453 ms met stappen van 8 ms
Ventricle refractory period (ventriculaire refractaire periode)	Tussen 148 ms en 453 ms met stappen van 8 ms

[1]: Alleen actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) staat.

PARAMETERS VOOR CCM™-TREIN

Naam van parameter	Waarden	
CCM Mode (CCM-modus)	CCM OFF (CCM UIT)	Geen pulstrein geactiveerd
	Timed (getimed)	Zoals gedefinieerd door de parameterwaarden die onder de tab CCM Scheduling (CCM-planning) zijn geprogrammeerd
	Continuous (continu)	De pulstrein wordt voor de gehele dag geactiveerd
Number of Pulses (aantal pulsen)	1, 2 of 3	
CCM™ Train Delay (vertraging van CCM™-trein)	Tussen 3 ms en 140 ms met stappen van 1 ms	
CCM™ Pulse Amplitude (amplitude van CCM™-pulsen)	Tussen 4,0 V en 7,5 V met stappen van 0,5 mV	
CCM™ Delivery Channels (kanalen voor toediening van CCM™)	LS en/of V	
Phase 1 Duration (duur van fase 1)	4 mogelijk tussen 5,14 ms en 6,60 ms	
Phase 1 Polarity (polariteit van fase 1)	‘Positief’ of ‘negatief’	

PARAMETERS VOOR BLOKKERING VAN CCM™

Naam van parameter	Waarden
Count (telling)	Tussen 1 en 16 met stappen van 1
Short AV[1] (kort AV)	49 mogelijk tussen 23 ms en 398 ms
Long AV[1] (lang AV)	49 mogelijk tussen 23 ms en 398 ms
Atrial Tachycardia Rate[1] (atriale tachycardiefrequentie)	51 mogelijk tussen 62 bpm en 179 bpm
Ventricular Tachycardia Rate[2] (ventriculaire tachycardiefrequentie)	19 mogelijk tussen 62 bpm en 110 bpm

[1]: Alleen actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) staat.
[2]: Alleen actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active OVO-LS-CCM (actieve OVO-LS-CCM) staat.

PARAMETERS VOOR LOCAL SENSE

Naam van parameter	Waarden
Local Sense Sensitivity (Local Sense-gevoeligheid)	18 mogelijk tussen 0,1 mV en 10,0 mV
Local Sense Alert Start (Local Sense begin van waarschuwing)	Tussen –100 ms en 100 ms met stappen van 2 ms
Local Sense Alert Width (Local Sense breedte van waarschuwing)	Tussen 1 ms en 40 ms met stappen van 1 ms
Local Sense Pre-Atrial refractory period[1] (Local Sense pre-atriale refractaire periode)	Tussen 0 ms en 55 ms met stappen van 5 ms
Local Sense Post-Atrial refractory period[1] (Local Sense postatriale refractaire periode)	Tussen 0 ms en 55 ms met stappen van 5 ms
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Local Sense preventriculaire refractaire periode)	Tussen 0 ms en 55 ms met stappen van 5 ms
Local Sense Post-Ventricular refractory period (Local Sense postventriculaire refractaire periode)	Tussen 0 ms en 39 ms met stappen van 1 ms
Local Sense Post-LS refractory period (Local Sense post-LS refractaire periode)	Tussen 15 ms en 25 ms met stappen van 1 ms en tussen 25 ms en 250 ms met stappen van 5 ms

[1]: Alleen actief wanneer de OPTIMIZER Smart IPG in de modus Active ODO-LS-CCM (actieve ODO-LS-CCM) staat.

Fabrieksinstellingen

PARAMETERS M.B.T. HET REGELEN VAN DE DETECTIE VAN HET RECHTERHART

Modus	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (gevoeligheid van atriale detectieversterking)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (gevoeligheid van ventriculaire detectieversterking)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (polariteit van ventriculaire detectie)	Bipolair
Atrial Sensing Polarity (polariteit van atriale detectie)	Bipolair
Ventricular Refractory Period (ventriculaire refractaire periode)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (postventriculaire atriale refractaire periode)	250 ms

ACTIVERING VAN CCM™-PULSTREIN

Activering van CCM™-pulstrein	UIT

TIMING VAN CCM™-PULSTREIN

Aantal pulsen	2
Treinvertraging	35 ms
Duur van fase 1	5,14 ms
Duur van fase 2	5,14 ms
Polariteit van fase 1	Positief
Polariteit van fase 2	Negatief
Amplitude van CCM™-pulsen	7,5 V
Kanaal voor afgifte van CCM™-signalen	LS, V
Interval	0 ms

CCM™-BLOKKERINGSALGORITME

CCM™-blokkeringstelling	2 hartslagen
Kort AV-vertraging	70 ms
Lang AV-vertraging	398 ms
Atriale tachycardiefrequentie	154 bpm

PROGRAMMEERBARE PARAMETERS VOOR HET LS-KANAAL

LS Sensitivity (LS-gevoeligheid)	2,0 mV
LS Alert Window Start (begin van LS-waarschuwingsvenster)	-10 ms
LS Alert Window Width (breedte van LS-waarschuwingsvenster)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (LS pre-atriale LS refractaire periode)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (LS postatriale LS refractaire periode)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (LS preventriculaire LS refractaire periode)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (LS postventriculaire LS refractaire periode)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (LS post-LS refractaire periode)	20 ms

CCM™-PLANNINGSPARAMETERS

Start time (starttijd)	00:00
End time (eindtijd)	23:59
On Time (tijd aan)	01:00
Off Time (tijd uit)	02:25

PARAMETERS VOOR ALARMEN VAN OPLADER

Minimum Target % for CCM™ Delivery (minimaal doel-% voor toediening van CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (maximale verplaatsing van geleiders)	20%

Programmering in noodgevallen

PARAMETERS M.B.T. HET REGELEN VAN DE DETECTIE VAN HET RECHTERHART

Modus	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (gevoeligheid van atriale detectieversterking)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (gevoeligheid van ventriculaire detectieversterking)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (polariteit van ventriculaire detectie)	Bipolair
Atrial Sensing Polarity (polariteit van atriale detectie)	Bipolair
Ventricular Refractory Period (ventriculaire refractaire periode)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (postventriculaire atriale refractaire periode)	250 ms

ACTIVERING VAN CCM™-PULSTREIN

Activering van CCM™-pulstrein	UIT

TIMING VAN CCM™-PULSTREIN

Aantal pulsen	2
Treinvertraging	35 ms
Duur van fase 1	5,14 ms
Duur van fase 2	5,14 ms
Polariteit van fase 1	Positief
Polariteit van fase 2	Negatief
Amplitude van CCM™-pulsen	7,5 V
Kanaal voor afgifte van CCM™-signalen	LS, V
Interval	0 ms

CCM™-BLOKKERINGSALGORITME

Programmeerbare parameters voor blokkering van afgifte van CCM™-signalen	
CCM™-blokkeringstelling	2 hartslagen
Kort AV-vertraging	70 ms
Lang AV-vertraging	398 ms
Atriale tachycardiefrequentie	154 bpm

PROGRAMMEERBARE PARAMETERS VOOR HET LS-KANAAL

LS Sensitivity (LS-gevoeligheid)	2,0 mV
LS Alert Window Start (begin van LS-waarschuwingsvenster)	-10 ms
LS Alert Window Width (breedte van LS-waarschuwingsvenster)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (LS pre-atriale LS refractaire periode)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (LS postatriale LS refractaire periode)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (LS preventriculaire LS refractaire periode)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (LS postventriculaire LS refractaire periode)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (LS post-LS refractaire periode)	20 ms

CCM™-PLANNINGSPARAMETERS

Start time (starttijd)	00:00
End time (eindtijd)	23:59
On Time (tijd aan)	01:00
Off Time (tijd uit)	02:25

PARAMETERS VOOR ALARMEN VAN OPLADER

Minimum Target % for CCM™ Delivery (minimaal doel-% voor toediening van CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (maximale verplaatsing van geleiders)	20%

BIJLAGE II

Communicatie/telemetrie

Tussen de OPTIMIZER Smart IPG en de OMNI II Programmer (met OMNI Smart Software):

- **OPTIMIZER Smart IPG naar OMNI II Programmer (met OMNI Smart Software):**
  - PPM: '0' = 180 µs, '1' = 270 µs
  - LC van 14,5 kHz opgewekt door puls
  - 1 cyclus per puls totdat gedempt tot 10%
  - Energie geïnvesteerd per puls 0,36 µJ → 5,14 mW_{piek} per puls; 1,8 $mW_{gemiddeld}$
- **OMNI II Programmer System (met OMNI Smart Software) naar OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: '0' = geen drager, '1' = drager voor 305 µs
  - Draaggolffrequentie van 23 kHz
  - Vermogen: 0,56 W_{piek}; 0,27 $W_{gemiddeld}$

BIJLAGE III

Procedure voor testen van interactie tussen apparaat/apparaat:

Bij patiënten met een gelijktijdig gebruikt apparaat (bijv. ICD, pacemaker) zijn aanvullende tests nodig aan het einde van de implantatieprocedure om na te gaan of zowel de OPTIMIZER Smart IPG als het gelijktijdig gebruikte apparaat op juiste wijze werkt. De stappen van de procedure voor de vereiste tests zijn als volgt:

1. Programmeer de ICD zodanig dat deze gedurende deze test geen antitachycardie-therapie toedient.
2. Activeer cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie en programmeer de detectievensters van de OPTIMIZER Smart IPG om bij aanwezigheid van het gelijktijdig gebruikte apparaat consistent cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie toe te dienen.
3. Maak de CCM™-treinvertraging herhaaldelijk langer en observeer de realtime intracardiale elektrogrammen (ICD-EGM) om de maximale hoeveelheid CCM™-treinvertraging te bepalen die toegestaan is voordat de ICD de pulsen van de cardiale-contractiliteitsmodulatietherapie op onjuiste wijze als R-golven begint te detecteren.
4. Documenteer de maximale CCM™-treinvertraging.
5. Herprogrammeer de CCM™-treinvertraging op de waarde vóór de test.

6. Documenteer de herprogrammering van de CCM™-treinvertraging met een afdruk van de parameters waarop de IPG-instelling te zien is.
7. Herprogrammeer de ICD zodat deze in staat is antitachycardietherapie toe te dienen.
8. Documenteer de reactivering van de antitachycardietherapie met een afdruk van de parameters waarop de ICD-instelling te zien is.

BIJLAGE IV

A. Samenvatting van actueel klinisch onderzoek: FIX-HF-5C

1.0 Opzet van het onderzoek

FIX-HF-5C was een prospectief, gerandomiseerd, voor derden geblindeerd, multicenter onderzoek waaraan 160 patiënten deelnamen. De belangrijkste inclusiecriteria waren EF ≥ 25% en ≤ 45%, normaal sinusritme, QRS-duur < 130 ms en hartfalen NYHA klasse III of ambulante IV ondanks GDMT (met inbegrip van ICD indien geïndiceerd). De belangrijkste exclusiecriteria waren piek-VO_2 bij baseline < 9 of > 20 ml/min/kg, ziekenhuisopname voor hartfalen in de 30 dagen vóór de inschrijving, klinisch significante ambiënte ectopie (> 8.900 premature ventriculaire contracties [PVC's] / 24 uur), PR-interval > 375 ms, en chronisch atriumfibrilleren of atriale flutter in de 30 dagen vóór de inschrijving.

Voor alle patiënten die in aanmerking kwamen, werd een datum gepland voor implantatie van het apparaat, welke datum voor alle patiënten als startdatum voor het onderzoek (SSD, study start date) diende. De patiënten werden vervolgens 1:1 gerandomiseerd, ofwel bij voortzetting van alleen optimale medische therapie (controlegroep) of bij optimale medische therapie plus CCM (CCM-groep). Bij patiënten die bij de CCM-groep waren ingedeeld, werd het apparaat geïmplanteerd en voor de patiënten die bij de controlegroep waren ingedeeld, werd de implantatiedatum geannuleerd. Patiënten kwamen voor evaluatie terug naar de kliniek na 2 weken, 12 weken en 24 weken. Bij de follow-upbezoeken werden 2 cardiopulmonale inspanningstests (CPX-tests), een geblindeerde NYHA-beoordeling, een MLWHFQ-beoordeling van de kwaliteit van leven en een beoordeling van ongewenste voorvallen (AE's, adverse events) uitgevoerd.

Blindering van NYHA en CPX

NYHA werd beoordeeld door een geblindeerde arts ter plaatse conform zijn/haar gebruikelijke klinische praktijk.

CPX-tests werden beoordeeld door een onafhankelijk centraal laboratorium dat geblindeerd was met betrekking tot de randomisatie-indeling van de individuele patiënten.

Primair doeltreffendheidseindpunt

Het primaire doeltreffendheidseindpunt werd gedefinieerd als de verandering in piek-VO_2 van baseline tot en met 24 weken tussen de controlegroep en de CCM-groep zoals geëvalueerd door het geblindeerde centrale laboratorium. De primaire doeltreffendheidsanalyse maakte gebruik van een Bayesiaans lineair model met herhaalde metingen om de groepsverschillen in de gemiddelde piek-VO_2 bij 24 weken na baseline te schatten, met vaste 30%-lening van informatie (70% down-weighting) van het overeenkomstige behandelgroepsverschil dat geobserveerd was in de FIX-HF-5-onderzoekssubgroep gedefinieerd als EF ≥ 25%.

Secundaire doeltreffendheidseindpunten

Omdat er meerdere secundaire hypothesen werden getest, was de alfacontrolemethode het gesloten type hiërarchische methode. Voor deze analysen geldt dat als de eenzijdige p-waarde ≤ 0,025 was voor het secundaire eindpunt, de nulhypothese werd verworpen en het volgende secundaire eindpunt werd getest. De hiërarchie voor het testen van de secundaire eindpunten is als volgt:

- Minnesota Living with Heart Failure-vragenlijst
- NYHA-classificatie
- Piek-VO_2 met een piek respiratoir equivalente verhouding (RER) ≥ 1,05

Veiligheidseindpunten

Het primaire veiligheidseindpunt was het percentage patiënten dat een met het OPTIMIZER-apparaat of de OPTIMIZER-procedure verband houdende complicatie had gedurende de follow-upperiode van 24 weken zoals vastgesteld door de voorvallenbeoordelingscommissie (EAC, events adjudication committee). Het primaire veiligheidseindpunt werd geëvalueerd tegen een vooraf gespecificeerd prestatiedoel van 70% dat was afgeleid van diverse eerdere onderzoeken waarbij CRT werd toegepast (PMA's P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier en P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Andere veiligheidseindpunten waren overlijden als gevolg van alle oorzaken, cardiovasculair overlijden, samengesteld percentage van overlijden als gevolg van alle oorzaken of ziekenhuisopnamen als gevolg van alle oorzaken, samengesteld percentage van cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopnamen in verband met verslechtering van hartfalen, en het algehele percentage AE's (ongewenste voorvallen) en SAE's (ernstige ongewenste voorvallen).

2.0 Demografische gegevens en baselinegegevens

Van de 160 patiënten die in aanmerking kwamen, werden 74 gerandomiseerd bij de CCM-groep en werden 86 gerandomiseerd bij de controlegroep. In de CCM-groep kregen 6 patiënten het apparaat niet en overleden 2 patiënten vóór het bezoek na 24 weken (waaronder 1 patiënt die vóór de randomisatie overleed). In de controlegroep overleden 4 patiënten en trokken 3 patiënten zich terug vóór het bezoek na 24 weken.

De groepen waren evenwichtig verdeeld wat demografische gegevens en baselinegegevens betreft (***tabel 1***). Over het geheel genomen bedroeg de gemiddelde leeftijd ongeveer 63 jaar. De meerderheid van de patiënten was blank en mannelijk, en de etiologie was overwegend ischemische cardiomyopathie, eigenschappen die kenmerkend zijn voor recente hartfalenonderzoeken. De gemiddelde piek-VO_2 bij baseline bedroeg ongeveer 15 ml/kg/min, wat matig lager is vergeleken met de normale populatie. Kenmerken van de in het prospectieve FIX-HF-5C-onderzoek ingeschreven patiënten waren vergelijkbaar met die van de FIX-HF-5-subgroep die voor de Bayesiaanse analyse werd gebruikt (tabel 1).

Tabel 1: Demografische gegevens en baselinegegevens

	FIX-HF-5C		**FIX-HF-5-subgroep (25% ≤ EF ≤ 35%)**	
	CCM (N = 74)	**Controlegroep (N = 86)**	**CCM (N = 117)**	**Controlegroep (N = 112)**
Gemiddelde leeftijd (jaar)	63	63	59	60
Man	73%	79%	71%	74%
Blank	74%	71%	75%	72%
Ischemisch hartfalen	62%	59%	72%	69%
Eerder MI	49%	59%	67%	59%
Eerder PM/ICD-systeem	88%	85%	80%	79%
Diabetes	51%	49%	49%	52%
NYHA Klasse III Klasse IV	 87% 14%	 91% 9%	 93% 7%	 87% 13%
QRS-duur (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Piek-VO_2 (ml/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Inspanningstijd (minuten)	11,4	10,6	11,3	11,7
6-minutenwandeltest (meter)	317	324	326	324
MLWHFQ (totale score)	56	57	60	56

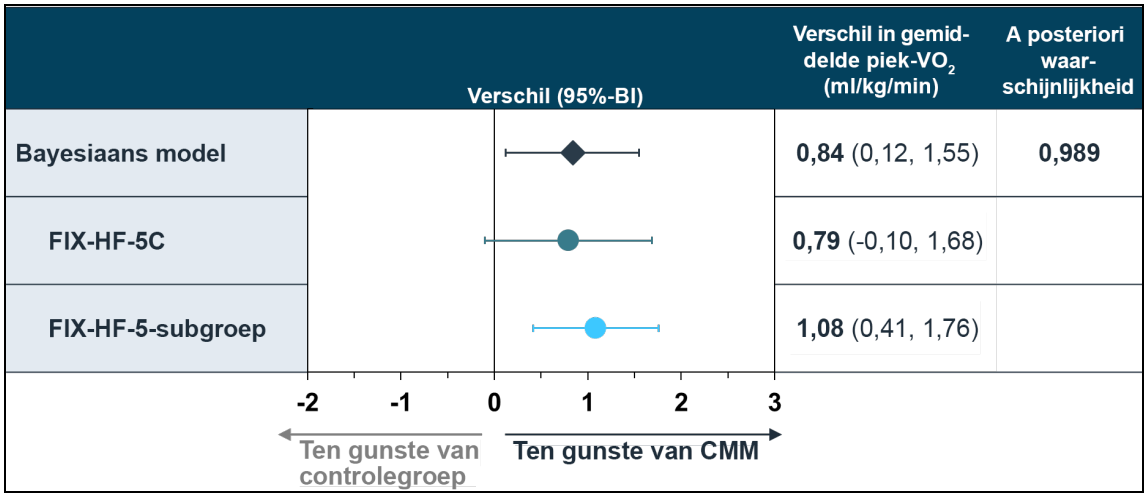
Gemiddelde of % (n/N)

3.0 Doeltreffendheidsresultaten

a. Primair doeltreffendheidseindpunt

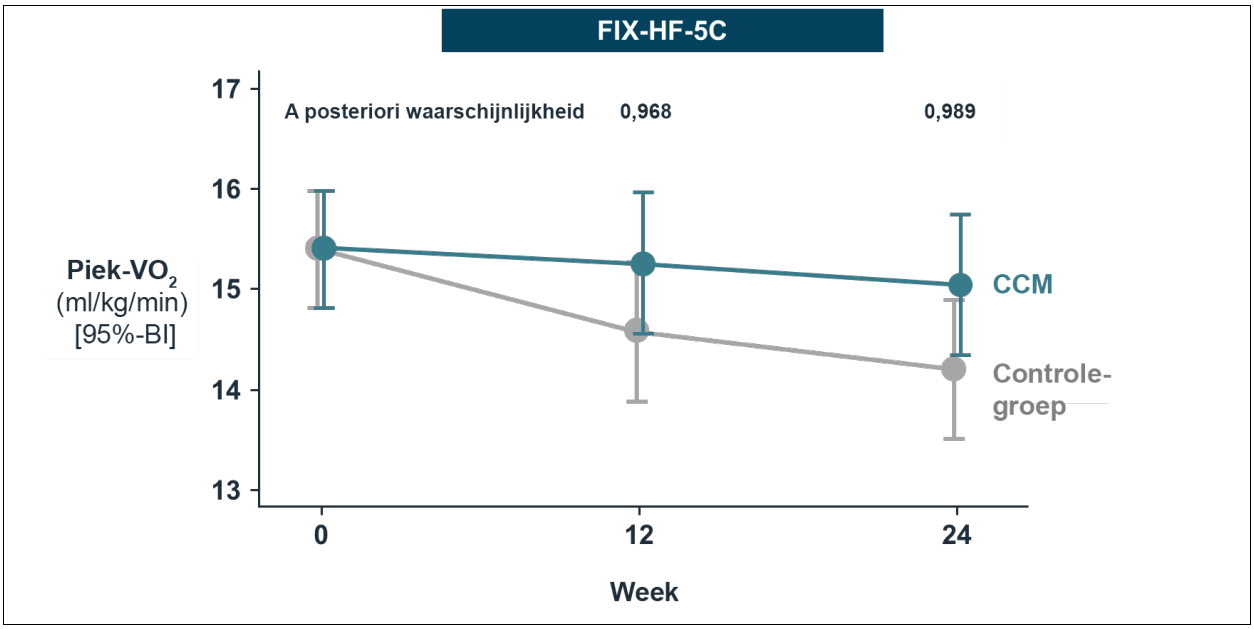
Er is aan het primaire doeltreffendheidseindpunt voldaan. Het op het model gebaseerde geschatte gemiddelde verschil in piek-VO_2 na 24 weken tussen de CCM-groep en de controlegroep bedroeg 0,84 ml/kg/min met een 95% Bayesiaans betrouwbaarheids-interval van (0,12, 1,55) ml/kg/min. De waarschijnlijkheid dat CCM superieur is aan de controle, was 0,989, wat hoger is dan het criterium van 0,975 dat vereist is voor statistische significantie van het primaire eindpunt.

Afbeelding 1 laat zien dat de puntschatting van het Bayesiaanse model zeer veel lijkt op de schatting van alleen het FIX-HF-5C-onderzoek. Het model incorporeert echter voorts de hoogwaardige gegevens van het eerdere gerandomiseerde, geblindeerde onderzoek, wat de precisie van de schatting verhoogt. Als FIX-HF-5C een zelfstandig toegepast onderzoek was, zou het middelste BI (betrouwbaarheidsinterval) geschikt zijn. Het Bayesiaanse model stelt ons echter in staat om de totaliteit van de klinische ervaring te incorporeren, wat een hogere precisie in de schatting van de effectomvang is en wordt aangetoond door het smallere 95%-BI met de Bayesiaanse schatting.



Afbeelding 1: Piek-VO_2 volgens onderzoek

De verbetering in piek-VO_2 opgebouwd in de loop van de tijd, van 3 tot 6 maanden (afbeelding 2). In deze grafiek is te zien dat het effect van de behandeling een gevolg is van een significante afname van VO_2 bij de controlegroep met een betrekkelijk geringe toename van VO_2 bij de behandelgroep.



Afbeelding 2: Tijdsverloop van het behandelingseffect op piek-VO_2 (FIX-HF-5C)

Er werden gevoeligheidsanalyses met betrekking tot het primaire doeltreffendheidseindpunt uitgevoerd waarbij ontbrekende gegevens met andere mechanismen of modificaties werden behandeld (***tabel 2***). De imputatiemethode beïnvloedde de resultaten en de VO_2-schatting varieerde van 0,48 tot 0,84 afhankelijk van de methode. De conclusie van de superioriteit van CCM met betrekking tot de gemiddelde piek-VO_2 was consistent bij alle gevoeligheidsanalyses. Bovendien zou de primaire analyse statistische significantie bereiken met een eventueel leengewicht van 0,11 of meer (zoals hierboven opgemerkt, was 0,30 vooraf gespecificeerd in het analyseplan).

Tabel 2: Behandelingseffect van piek-VO_2 bij de onderzoeken

Onderzoek	Populatie	Bayesiaanse schatting van VO_2	Bayesiaanse a posteriori waarschijnlijkheid
Primaire analyse met lening FIX-HF-5C en FIX-HF-5	Imputatie (overlijden = 0)	0,836	0,989
	Imputatie (overlijden = laagste piek-VO_2)	0,693	0,988
	Afgeronde casussen (geen imputatie)	0,603	0,978
Gepoolde FIX-HF-5C en FIX-HF-5	Afgeronde casussen (geen imputatie)	0,749	0,999

Onderzoek	Populatie	Bayesiaanse schatting van VO_2	Bayesiaanse a posteriori waarschijnlijkheid
Alleen FIX-HF-5C	Imputatie (overlijden = 0)	0,799	0,960
	Imputatie (overlijden = laagste piek-VO_2)	0,611	0,957
	Afgeronde casussen (geen imputatie)	0,480	0,916
Alleen FIX-HF-5	Imputatie (overlijden = 0)	1,074	1,00
	Afgeronde casussen (geen imputatie)	1,080	1,00

b. Secundaire doeltreffendheidseindpunten

MLWHFQ-resultaten na 24 weken zijn te vinden in tabel 3 en laten zien dat de CCM-groep in elk onderzoek statistisch superieur was aan de controlegroep (p < 0,001).

Tabel 3: Verandering in MLWHFQ na 24 weken volgens onderzoek

	Verschil (95%-BI) in MLWHFQ totale score tussen de groepen	p-waarde (1-zijdig)
Gepoolde gegevens	-10,9 (-14,6, -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	< 0,001
FIX-HF-5-subgroep	-10,8 (-15,6, -6,1)	< 0,001

Het percentage patiënten dat met 1 of meer NYHA-klassen per onderzoek verbeterde, was statistisch significant superieur in de CCM-groep in vergelijking met de controlegroep (p < 0,001 in elk onderzoek, tabel 4).

Tabel 4: Patiënten die een verbetering van ≥ 1 klasse in de NYHA-classificatie hadden na 24 weken volgens onderzoek

Verandering in ≥ 1 klasse in de NYHA-classificatie	CCM	Controlegroep	p-waarde (1-zijdig)
Gepoolde gegevens	104/173 (60,1%)	59/169 (34,9%)	< 0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4%)	32/75 (42,7%)	< 0,001
FIX-HF-5-subgroep	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	< 0,001

In het FIX-HF-5C-onderzoek bedroeg de p-waarde voor de vergelijking van gemiddelde piek-VO_2 na 24 weken voor CCM in vergelijking met de controlegroep bij observaties met RER > 1,05 0,1100. Daarom is niet voldaan aan dit secundaire doeltreffendheidseind-punt met gegevens van alleen FIX-HF-5C. Wanneer gegevens uit het FIX-HF-5-onderzoek en het FIX-HF-5C-onderzoek werden gepoold, werd het behandelingseffect geschat 0,62 ml/kg/min te zijn met een p-waarde van 0,009. Voorts is voldaan aan het eindpunt in de FIX-HF-5-subgroep (tabel 5).

Tabel 5: Verandering in piek-VO_2 bij tests met RER ≥ 1,05 na 24 weken volgens onderzoek

	Verschil (95%-BI) in piek-VO_2 (ml/kg/min) tussen de groepen	p-waarde (1-zijdig)
Gepoolde gegevens	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5-subgroep	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

Een significant behandelingseffect werd geobserveerd bij 6 verkennende uitkomsten. Er was geen significant effect op de verandering in VE/VCO_2 na 24 weken.

4.0 Veiligheidsresultaten

De incidentie van AE's in dit onderzoek was betrekkelijk gering. Vergelijkingen tussen de groepen lieten geen statistische verschillen zien tussen de CCM-groep en de controlegroep met betrekking tot voor de analyse getabelleerde AE's.

a. Primair veiligheidseindpunt

Er is aan het primaire veiligheidseindpunt voldaan, zoals te zien in *tabel 6*. Het complicatievrije percentage in de cohort van de CCM-groep was 89,7% (61/68) met een lagere betrouwbaarheidsgrens van 79,9% (eenzijdige alfa = 0,025), die groter is dan de vooraf bepaalde drempel van 70%. De meerderheid van de complicaties (5/7, 71,4%) bestond uit verplaatsing van geleiders.

Tabel 6: Primair veiligheidseindpunt (FIX-HF-5C, alleen als CCM-behandelde groep)

Complicatievrij percentage n/N (%)	95% LCL	95% UCL
61/68 (89,7%)	79,9%	95,8%

b. Secundaire veiligheidseindpunten (FIX-HF-5C)

Zoals te zien in tabel 7 waren de afwezigheid van overlijden, afwezigheid van cardiovasculair overlijden en afwezigheid van overlijden als gevolg van alle oorzaken of ziekenhuisopnamen als gevolg van alle oorzaken na 24 weken vergelijkbaar in beide groepen.

Tabel 7. Secundaire veiligheidseindpunten na 24 weken (FIX-HF-5C)

Afwezigheid van	CCM	Controlegroep	p-waarde
Overlijden als gevolg van alle oorzaken	98,3%	95,3%	0,2549
Cardiovasculair overlijden	100%	96,5%	0,1198
Overlijden als gevolg van alle oorzaken of ziekenhuisopnamen als gevolg van alle oorzaken	78,1%	77,7%	0,9437

Literatuur:
Abraham, W. T., Kuck, K.-H., Goldsmith, R. L., Lindenfeld, J., Reddy, V. Y., Carson, P. E., … Hasenfuß, G. (2018). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC: Heart Failure, 6(10), 874–883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010

B. Samenvatting van actueel klinisch onderzoek: FIX-HF-5C2

Inleiding

Bij eerdere versies van het OPTIMIZER-apparaat die onder de huidige Amerikaanse vrijstelling voor onderzoeksapparatuur (IDE, Investigational Device Exemption) worden gebruikt, was het nodig om atriale depolarisatie te detecteren via een atriale geleider om de afgifte van CCM-pulsen op juiste wijze te timen. Derhalve betekende de aanwezigheid van atriumfibrilleren of atriale flutter een technische beperking op de afgifte van CCM-signalen. Bij de huidige versie van de OPTIMIZER, de OPTIMIZER Smart met 2 geleiders, is de noodzaak van atriale detectie aangepakt, terwijl de veilige en doeltreffende toediening van CCM aan het ventrikel in stand gehouden blijft. Bij de OPTIMIZER Smart met 2 geleiders is het totaal aantal benodigde geleiders verminderd van 3 geleiders tot 2 geleiders, zodat CCM-therapie kan worden toegediend aan een breder bereik aan patiënten met symptomatisch HF terwijl de totale hardwareburden en daarmee overeenkomende ongewenste geleidergerelateerde voorvallen bij alle patiënten die CCM krijgen, afnamen.

De meest voorkomende complicaties die in het FIX-HF-5-onderzoek en het FIX-HF-5C-onderzoek zijn geobserveerd, waren verplaatsing van de geleider, breuk van de isolatie van de geleider en breuk van de geleider die een extra operatie voor revisie of vervanging van de geleider noodzakelijk maakten. Evenzo zijn dergelijke geleidergerelateerde complicaties de meest veelvuldig gemelde complicaties voor CRT-, ICD- en pacemaker-apparaten. Door het totale aantal geleiders dat voor een bepaald apparaat, zoals de OPTIMIZER Smart, nodig is, te verminderen, is het daarom mogelijk om het algehele percentage complicaties van dat apparaat te verlagen. Dankzij verbetering van de inherente veiligheid van de OPTIMIZER Smart kunnen artsen het gebruik daarvan vergroten door meer patiënten met chronisch hartfalen te helpen.

1.0 Overzicht van de opzet van het onderzoek

Het FIX-HF-5C2-onderzoek was een multicenter, prospectief onderzoek met een enkele groep die alleen met de configuratie met 2 geleiders van het OPTIMIZER Smart System werd behandeld. Er werden zestig patiënten ingeschreven en bij hen werd het OPTIMIZER Smart System geïmplanteerd. Het primaire doeltreffendheidseindpunt was een verbetering van de inspanningstolerantie zoals gemeten door piek-VO_2 verkregen door cardiopulmonale inspanningstests (CPX, cardiopulmonary exercise). CPX-gegevens werden geëvalueerd door een onafhankelijk centraal laboratorium. De resultaten voor patiënten met het OPTIMIZER Smart-implantaat werden vergeleken met de piek-VO_2-resultaten voor de patiënten in de controlegroep van het FIX-HF-5C-onderzoek met betrekking tot de gemiddelde verandering in piek-VO_2 24 weken na baseline.

Het secundaire doeltreffendheidseindpunt voor het FIX-HF-5C2-onderzoek was een beoordeling van de gemiddelde dagelijkse hoeveelheid CCM-therapie die gedurende het 24 weken durende onderzoek is toegediend. Er werd een vergelijking uitgevoerd tussen patiënten met het OPTIMIZER-apparaat met 2 geleiders in het FIX-HF-5C2-onderzoek en patiënten met het OPTIMIZER-apparaat met 3 geleiders in het FIX-HF-5C-onderzoek om vast te stellen of er al dan niet een verschil was tussen de therapie die door de twee configuraties van het apparaat werd toegediend.

Het primaire veiligheidseindpunt in het FIX-HF-5C2-onderzoek was het percentage patiënten dat een complicatie in verband met een OPTIMIZER-apparaat of -procedure gedurende de follow-upperiode tot en met 24 weken had. Complicaties werden beoordeeld door een onafhankelijke voorvallencommissie.

2.0 Overzicht van de methodologie

De locaties hebben potentiële patiënten uit de populatie met chronisch hartfalen in hun kliniek geïdentificeerd. De beoogde patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met een ejectiefractie van 25 tot 45% (inclusief) van wie de symptomen consistent waren met NYHA functionele klasse III of ambulante NYHA klasse IV. Er werd geïnformeerde toestemming verkregen van potentiële patiënten die vervolgens in het onderzoek werden ingeschreven om baselinescreeningstests te ondergaan om vast te stellen of ze in aanmerking kwamen voor het onderzoek. Baselinescreeningsonderzoeken bestonden uit: een medische voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek, een medicatie-voorgeschiedenis, bloedonderzoek, cardiopulmonale inspanningstests (CPX) om piek-VO_2 te bepalen, echocardiografie om de linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) te bepalen, een ecg met 12 afleidingen en een beoordeling van de NYHA-klasse. De CPX-tests en de echocardiografietests werden geëvalueerd door een onafhankelijk centraal laboratorium.

Voor patiënten die aan baselinetests en geschiktheidscriteria voldeden, werd een datum gepland om zo spoedig mogelijk een OPTIMIZER Smart met 2 geleiders te laten implanteren. Patiënten kwamen vervolgens 2 weken, 12 weken en 24 weken na de initiële implantatie voor evaluatie terug naar de kliniek. Bij de bezoeken na 12 weken en na 24 weken werden een lichamelijk onderzoek, een evaluatie van de medicatie, bloedonderzoek, CPX-test, NYHA-beoordeling en een beoordeling van ongewenste voorvallen uitgevoerd. De verzameling van gegevens voor beoordeling van de eindpunten van het onderzoek werd bij het bezoek na 24 weken afgerond.

3.0 Resultaten

3.1 Aantal onderzoekers en aantal locaties

Er namen 8 locaties en 8 hoofdonderzoekers deel aan het FIX-HF-5C2-onderzoek, zoals weergegeven in onderstaande *tabel 1*.

Tabel 1: Lijst met locaties

Onderzoeker/onderzoekslocatie	Gescreend	Ingeschreven
Locatie A	7	4 (6,7%)
Locatie B	33	18 (30,0%)
Locatie C	3	1 (1,7%)
Locatie D	43	12 (20,0%)
Locatie E	8	3 (5,0%)
Locatie F	14	3 (5,0%)
Locatie G	6	1 (1,7%)
Locatie H	39	18 (30,0%)
TOTAAL	**153**	**60**

3.2 Verantwoording van patiënten met onderzoeksbezoeken

Tabel 2 toont de beschikking van patiënten. Er werden 153 patiënten gescreend. Van deze patiënten werden 60 patiënten ingeschreven en bij alle 60 patiënten werd het onderzoeksapparaat geïmplanteerd. Eén patiënt trok zich terug vóór de 24 weken. Er waren geen sterfgevallen. De follow-up volgens onderzoeksbezoek wordt in de tabel gegeven samen met het aantal en percentage patiënten bij wie met goed gevolg inspanningstests voor het primaire eindpunt zijn uitgevoerd. In totaal kwamen 53 patiënten terug voor inspanningstests bij het bezoek na 12 weken, terwijl 55 patiënten het bezoek met de inspanningstests na 24 weken aflegden. Bij één (1) patiënt werden de tests ontoereikend geacht na 12 weken, terwijl bij 3 patiënten de tests ontoereikend waren na 24 weken, wat 52 evalueerbare tests na 12 weken en 52 evalueerbare tests na 24 weken betekende. Eén patiënt trok zich terug uit het onderzoek vóór de 24 weken.

Tabel 2: Beschikking van patiënten

Variabele	FIX-HF-5C2-OPTIMIZER
Gescreend	153
Ingeschreven/geïmplanteerd	60 (39,2%)
Per protocol (PP)	59 (98,3%)
Overleden[1]	0 (0,0%)
Teruggetrokken[1]	1 (1,7%)
Bezoek na 12 weken afgelegd	59 (98,3%)
Inspanningstolerantietest na 12 weken afgelegd	53 (88,3%)
Inspanningstolerantietest na 12 weken evalueerbaar[2]	52 (86,7%)

Variabele	FIX-HF-5C2-OPTIMIZER
Bezoek na 24 weken afgelegd	59 (98,3%)
Inspanningstolerantietest na 24 weken afgelegd	55 (91,7%)
Inspanningstolerantietest na 24 weken evalueerbaar[2]	52 (86,7%)

[1] Vóór het bezoek na 24 weken
[2] Omvat alleen patiënten met geldige piek-VO_2, zoals vastgesteld door het centraal laboratorium bij het aangeduide bezoek.

3.3 Baselinegegevens

Baselinegegevens van patiënten in het FIX-HF-5C2-onderzoek worden in ***tabel 4*** gegeven samen met baselinegegevens van de FIX-HF-5C-onderzoeksgroepen. Van primair belang zijn de vergelijkingen tussen de OPTIMIZER-groep in het FIX-HF-5C2-onderzoek en de controlegroep uit het FIX-HF-5C-onderzoek, omdat deze groepen de primaire vergelijkingsgroepen voor de doeltreffendheidsanalyses vormen. Bij een nominaal 0,05-significantieniveau waren de FIX-HF-5C2-patiënten ouder (66,3 ± 8,9 vs. 62,8 ± 11,4), hadden een lagere prevalentie van diabetes (30% vs. 48,8%) en een lagere LVEDD-waarde (57,7 ± 6,8 vs. 60,2 ± 7,0) dan patiënten in de FIX-HF-5C-controlegroep. Hoewel FIX-HF-5C2-patiënten een kleinere LVEDD hadden, was de LVEF tussen de twee groepen (34,1 + 6,1 vs. 32,5 + 5,2%) statistisch niet significant anders. Piek-VO_2 bij CPX-tests bij baseline was vergelijkbaar tussen de twee groepen, maar de FIX-HF-5C2-patiënten voerden de inspanning gemiddeld één volle minuut langer uit dan de patiënten in de FIX-HF-5C-controlegroep (11,6 + 2,9 vs. 10,6 + 3,1 minuten). Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,04$).

Consistent met het doel en de opzet van het onderzoek hadden significant meer patiënten in het FIX-HF-5C2-onderzoek permanent atriumfibrilleren bij baseline blijkens de aanwezigheid van atriumfibrilleren bij de ecg-meting bij baseline. Hoewel dit geen statistische significantie behaalde, was er slechts 1 patiënt met NYHA klasse IV in het FIX-HF-5C2-onderzoek terwijl 8 patiënten NYHA klasse IV in het FIX-HF-5C-onderzoek hadden. Dit verschil weerspiegelt de klinische praktijk. Het is geen wettelijke beperking, omdat het protocol werd ingesteld voordat de indicaties voor gebruik zich toespitsten op patiënten met NYHA III en patiënten met NYHA IV waren toegestaan in het FIX-HF-5C2-onderzoek. De duidelijke op klinische praktijken gebaseerde selectie van patiënten met NYHA klasse III in het FIX-HF-5C2-onderzoek bevestigt dat de groep met NYHA functionele klasse III de juiste doelgroep is voor CCM-therapie. Alle andere gegevens waren vergelijkbaar bij de twee groepen.

Het gebruik van medicatie bij baseline is opgenomen in ***tabel 5***.

Tabel 4: Baselinegegevens: ITT-populatie

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabele	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-waarde[1]**	**Controlegroep**	**P-waarde[1]**
Leeftijd (jr)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Man	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Etniciteit (blank)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Etiologie van CHF (ischemisch)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
Eerder MI	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
Eerdere CABG	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
Eerder ICD- of PM-systeem	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
Eerdere ICD (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
Eerdere PM	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,593	0 (0,0%)	0,170
Angina	2 (3,3%)	5 (6,8%)	0,459	6 (7,0%)	0,471
Diabetes	18 (30,0%)	38 (51,4%)	0,014	42 (48,8%)	0,027
Permanent atriumfibrilleren bij baseline	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
Voorgeschiedenis van atriale hartritmestoornissen	34 (56,7%)	25 (33,8%)	0,009	35 (40,7%)	0,065
Atriale flutter	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	6 (7,0%)	0,761
Atriumfibrilleren	28 (46,7%)	20 (27,0%)	0,029	27 (31,4%)	0,082
Veelvuldige PAC’s	3 (5,0%)	3 (4,1%)	1,000	1 (1,2%)	0,306
Andere atriale afwijkingen	2 (3,3%)	2 (2,7%)	1,000	3 (3,5%)	1,000
Voorgeschiedenis van ventriculaire hartritmestoornissen	17 (28,3%)	26 (35,1%)	0,459	28 (32,6%)	0,716
Ventrikelfibrilleren	5 (8,3%)	5 (6,8%)	0,752	8 (9,3%)	1,000
Ventriculaire tachycardie	13 (21,7%)	19 (25,7%)	0,685	19 (22,1%)	1,000
Veelvuldige PVC's	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	7 (8,1%)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabele	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-waarde[1]**	**Controlegroep**	**P-waarde[1]**
NYHA					
Klasse III	59 (98,3%)	64 (86,5%)	0,023	78 (90,7%)	0,082
Klasse IV	1 (1,7%)	10 (13,5%)	0,023	8 (9,3%)	0,082

[1]Vergeleken met de FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-groep via Fishers exacte toets voor binaire variabelen en two-sample t-toets voor continue variabelen.

Tabel 5: Medicatie bij baseline: ITT-populatie

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabele	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-waarde[1]**	**Controlegroep**	**P-waarde[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212
ACE-remmer	29 (48,3%)	40 (54,1%)	0,603	49 (57,0%)	0,317
ARB	8 (13,3%)	18 (24,3%)	0,128	22 (25,6%)	0,096
ARNi	9 (15,0%)	3 (4,1%)	0,035	3 (3,5%)	0,028
Bètablokker	57 (95,0%)	72 (97,3%)	0,656	82 (95,3%)	1,000
Diureticum	44 (73,3%)	57 (77,0%)	0,689	67 (77,9%)	0,558
Secundair diureticum	5 (8,3%)	6 (8,1%)	1,000	8 (9,3%)	1,000
Ivabradine	3 (5,0%)	2 (2,7%)	0,656	4 (4,7%)	1,000
Digoxine	4 (6,7%)	10 (13,5%)	0,260	8 (9,3%)	0,762
Aldosteronremmer	25 (41,7%)	26 (35,1%)	0,477	33 (38,4%)	0,733
Hydralazine	3 (5,0%)	5 (6,8%)	0,731	10 (11,6%)	0,240
Nitraten	11 (18,3%)	18 (24,3%)	0,527	26 (30,2%)	0,124

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabele	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-waarde[1]**	**Controlegroep**	**P-waarde[1]**
Calciumkanaalblokker	6 (10,0%)	9 (12,2%)	0,787	8 (9,3%)	1,000
Anti-arrhythmicum	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013
Trombocytenaggregatieremmer	41 (68,3%)	54 (73,0%)	0,572	59 (68,6%)	1,000
Anticoagulans	27 (45,0%)	19 (25,7%)	0,028	18 (20,9%)	0,003

[1]Vergeleken met FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-groep via Fishers exacte toets.

Hartfalenmedicatie bij baseline is samengevat in ***tabel 5***. De enige significante verschillen waren een toegenomen gebruik van ARNi's, anti-arrhythmica en anticoagulantia bij FIX-HF-5C2-patiënten. Het toegenomen gebruik van ARNi's weerspiegelt het feit dat ze tegen het einde van het FIX-HF-5C-onderzoek zijn geïntroduceerd. Het toegenomen gebruik van anti-arrhythmica en anticoagulantia vertegenwoordigt waarschijnlijk de inclusie van patiënten met atriumfibrilleren; die patiënten waren uitgesloten uit het FIX-HF-5C-onderzoek. Ter vergelijking geeft ***tabel 6*** een onderverdeling van het gebruik van anti-arrhythmicummedicatie in het FIX-HF-5C2-onderzoek en het FIX-HF-5C-onderzoek.

Tabel 6: Anti-arrhythmicummedicatie bij baseline

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Variabele	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Controlegroep**
Anti-arrhythmicum	19 (31,7%)	14 (18,9%)	12 (14,0%)
Amiodaron	12 (20,0%)	11 (14,9%)	6 (7,0%)
Sotalol	5 (8,3%)	3 (4,1%)	2 (2,3%)
Mexiletine	1 (1,7%)	0	3 (3,5%)
Dofetilide	1 (1,7%)	0	1 (1,2%)

3.5 Primair doeltreffendheidseindpunt

a. Bayesiaanse analyse

Er werd een Bayesiaans model met herhaalde metingen gebruikt om de groepsverschillen in de gemiddelde piek-VO_2 bij 24 weken na baseline te schatten bij patiënten met het FIX-HF-5C2-apparaat vergeleken met patiënten in de FIX-HF-5C-controlegroep, met 30%-lening van informatie (70% down-weighting) van het overeenkomstige groepsverschil dat geobserveerd was in de FIX-HF-5-subgroepgegevens.

In de groep met het FIX-HF-5C2-apparaat waren er 55 van de 60 patiënten met ten minste één piek-VO_2-meting na baseline en 52 patiënten met piek-VO_2-metingen na 24 weken. Er waren geen sterfgevallen onder de FIX-HF-5C2-patiënten gedurende de beoordelingsperiode van 24 weken, en er waren geen ontbrekende observaties als gevolg van ziekenhuisopnamen vanwege hartfalen. Patiënten in de FIX-HF-5C-controlegroep voor wie piek-VO_2-observaties ontbraken als gevolg van overlijden, worden echter als nullen geïmputeerd conform het FIX-HF-5C-protocol. Er waren in totaal 146 patiënten en 397 niet-ontbrekende piek-VO_2-observaties in de gecombineerde groepen, de groep met het FIX-HF-5C2-apparaat en de FIX-HF-5C-controlegroep, voor deze analyse.

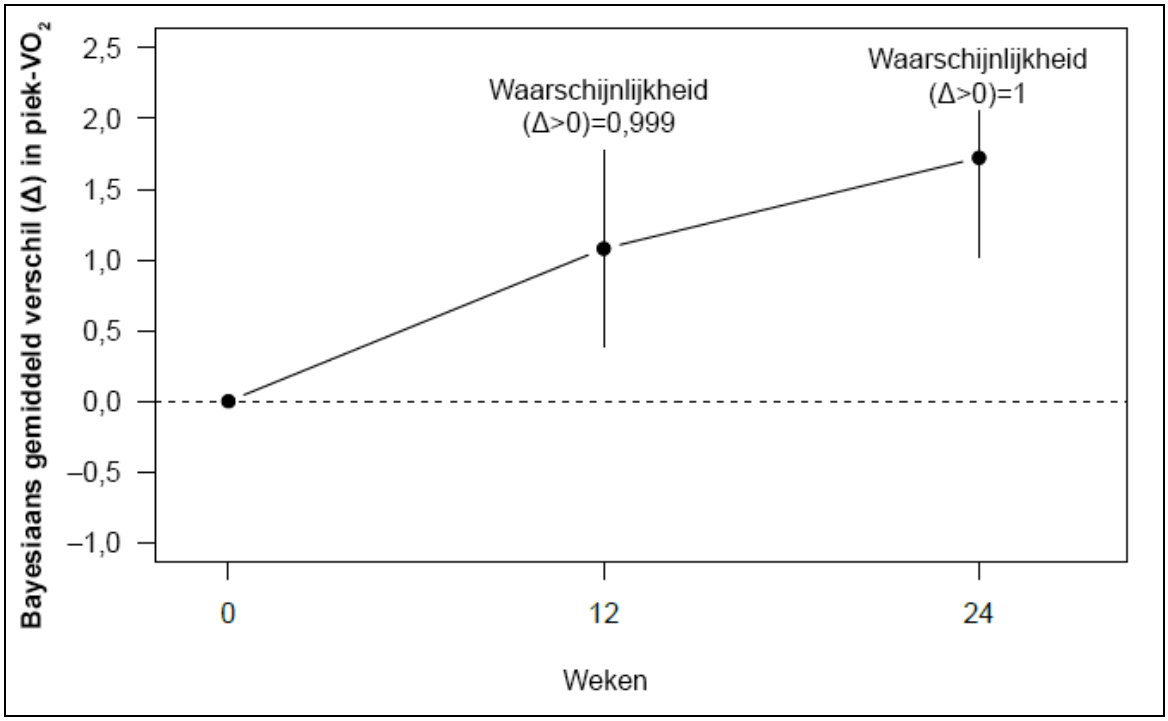
Tabel 7 en 8 geven de resultaten van de Bayesiaanse analyses terwijl afbeelding 1 en 2 de piek-VO_2-resultaten grafisch weergeven.

Tabel 7: Aantal observaties, gemiddelde, SD van piek-VO_2 volgens groep en tijd

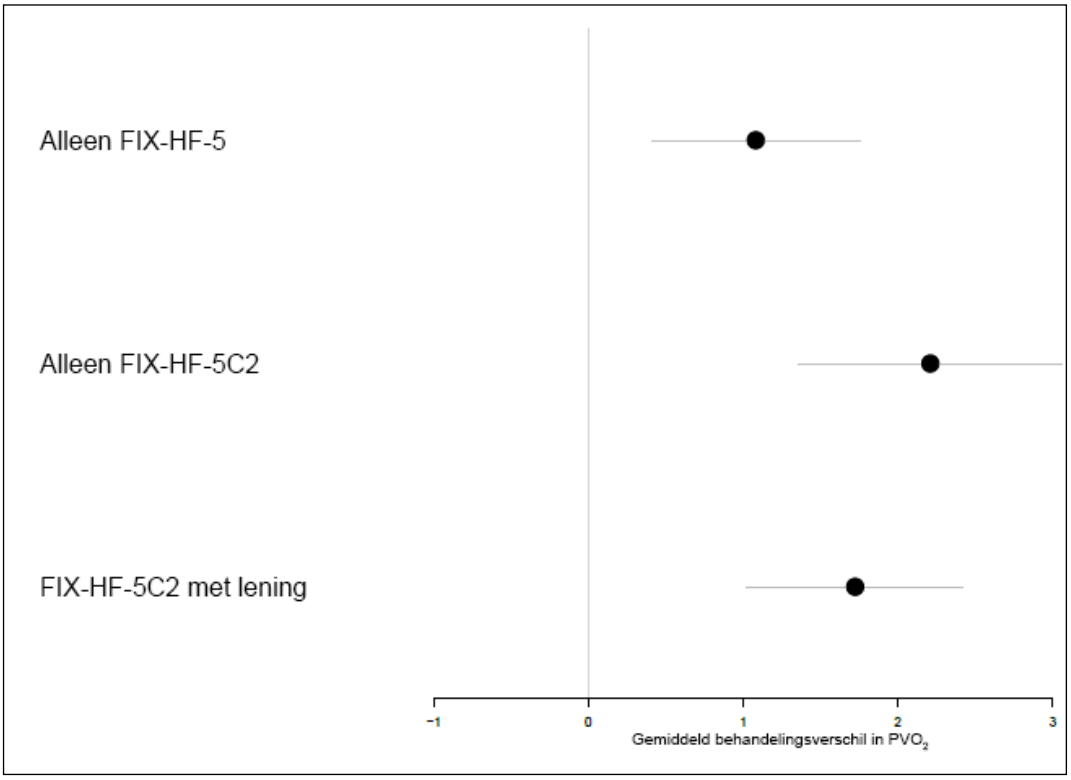
	Nobs (geobserveerd)		Nobs (ontbrekend)		Gemiddelde		Standaardafwijking	
	Controle	**Apparaat**	**Controle**	**Apparaat**	**Controle**	**Apparaat**	**Controle**	**Apparaat**
Baseline	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
Na 12 weken	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
Na 24 weken	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tabel 8: Resultaten van Bayesiaanse primaire analyse (met lening)

		Lening (volgens Bayes)			
Tijd	**TmtDiff**	**LL**	**UL**	**SE**	**P (superieur)**
Na 12 weken	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
Na 24 weken	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Afbeelding 1: Gemiddeld verschil per behandeling (Δ) in piek-VO_2 volgens tijd volgens Bayesiaans model



Afbeelding 2: Gemiddeld verschil per behandeling in PVO_2 na 24 weken volgens onderzoek volgens model

De Bayesiaanse a posteriori waarschijnlijkheid dat Δ_3 groter is dan 0 (wat de superioriteit van het FIX-HF-5C2-apparaat vergeleken met de FIX-HF-5C-controle aanduidt), is 1. Omdat dit meer bedraagt dan 0,975, wordt de nulhypothese verworpen en wordt superioriteit geclaimd met betrekking tot het primaire eindpunt.

<u>b. Frequentistische analyse</u>
De Bayesiaanse analyse geeft aan dat de groep met de FIX-HF-5C2-OPTIMIZER een superieure toename in piek-VO_2 had vergeleken met de FIX-HF-5C-controlegroep met een a posteriori waarschijnlijkheid die de voor statistische significantie vereiste 0,975 overschrijdt.

Een ondersteunende, niet-Bayesiaanse analyse van piek-VO_2 is opgenomen in ***tabel 9*** (algehele samenvattingen).

Voor elf (11) patiënten ontbraken evalueerbare piek-VO_2-resultaten na week 12 of week 24. Vijf (5) patiënten ontbraken bij beide bezoeken.

Er waren geen sterfgevallen of ontbrekende waarden als gevolg van ziekenhuis-opnamen vanwege hartfalen, dus waren er geen imputaties van nullen of laagste waarde in de FIX-HF-5C2-gegevens. Eerdere onderzoeksresultaten zijn gepresenteerd voor de doeleinden van vergelijking, waaronder verschillen tussen de huidige OPTIMIZER-resultaten en resultaten van het FIX-HF-5C-onderzoek. Piek-VO_2 was significant verhoogd bij zowel week 12 als week 24 in de groep met de FIX-HF-5C2-OPTIMIZER en de verandering ten opzichte van baseline was significant anders dan die van de controlegroep in het FIX-HF-5C-onderzoek. Dit werd bevestigd in de resultaten van het frequentistische gemengde model vergeleken met de controlegroep van het FIX-HF-5C-onderzoek.

In totaal hebben wij een verbetering in piek-VO_2 geobserveerd voor de patiënten met het apparaat in het FIX-HF-5C2-onderzoek die niet afhankelijk was van een afname in VO_2 bij de controlegroep.

Tabel 9: Samenvatting van doeltreffendheid: ITT-populatie

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabele		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Verschil[1]**	**Controlegroep**	**Verschil[1]**
Piek-VO_2 (ml/kg/min)						
Baseline	Gemiddelde ± SD (n)	15,0 ± 2,9 (60)	15,5 ± 2,6 (73)	-0,48 ± 2,76	15,4 ± 2,8 (86)	-0,36 ± 2,87
	(min., max.)	(9,8, 19,9)	(9,8, 19,7)		(9,1, 19,9)	
	[95%-BI]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[-1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[-1,31, 0,60]
	P-waarde[2]			0,317		0,462
Na 12 weken	Gemiddelde ± SD (n)	16,0 ± 3,3 (52)	15,6 ± 3,2 (67)	0,43 ± 3,25	15,2 ± 3,1 (70)	0,80 ± 3,20
	(min., max.)	(10,2, 22,2)	(9,0, 23,3)		(8,5, 21,9)	
	[95%-BI]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[-0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[-0,36, 1,96]
	P-waarde[2]			0,478		0,174
Verandering na 12 weken t.o.v. baseline	Gemiddelde ± SD (n)	0,77 ± 1,64 (52)	0,10 ± 2,34 (67)	0,67 ± 2,06	-0,35 ± 2,11 (70)	1,13 ± 1,92
	(min., max.)	(-5,30, 4,60)	(-7,35, 5,95)		(-6,10, 4,80)	
	[95%-BI]	[0,32, 1,23]	[-0,47, 0,67]	[-0,09, 1,42]	[-0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	P-waarde[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabele		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Verschil[1]**	**Controlegroep**	**Verschil[1]**
Na 24 weken	Gemiddelde ± SD (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,5 ± 3,5 (66)	0,73 ± 3,33	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	(min., max.)	(10,2, 23,9)	(8,9, 23,2)		(8,8, 22,7)	
	[95%-BI]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	P-waarde[2]			0,239		0,074
Verandering na 24 weken t.o.v. baseline	Gemiddelde ± SD (n)	1,13 ± 1,50 (52)	-0,027 ± 2,745 (66)	1,15 ± 2,28	-0,50 ± 2,36 (70)	1,63 ± 2,04
	(min., max.)	(-2,60, 4,20)	(-7,30, 5,90)		(-6,85, 4,90)	
	95%-BI	[0,71, 1,54]	[-0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[-1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	P-waarde[2]	< 0,001	0,938	0,007	0,078	< 0,001

[1]Vergeleken met de groep met FIX-HF-5C2-OPTIMIZER.
[2]Waarden worden vergeleken met baseline met behulp van de paarsgewijze t-toets en verschillen worden vergeleken met de two-sample t-toets zonder rekening te houden met andere tijdpunten.

3.6 Secundaire doeltreffendheidsanalyses

Omdat aan het primaire eindpunt was voldaan, kon het secundaire eindpunt van totale toediening van CCM formeel worden getest. De totale toediening van CCM is gegeven in ***tabel 10*** voor de IP-populaties. De resultaten worden gegeven voor alle beschikbare gegevens en voor de multipele-imputatiebenadering zoals eerder beschreven. Hoewel het apparaat bij alle patiënten in FIX-HF-5C2 was geïmplanteerd, overleed 1 patiënt in de groep met de FIX-HF-5C-OPTIMIZER vóór het begin van het onderzoek en werd er geen apparaat geïmplanteerd bij nog eens 5 patiënten, zodat de IP-populatie afwijkt van het ter vergelijking gebruikte FIX-HF-5C-onderzoek. Zoals voor alle beschikbare gegevens en geïmputeerde gegevens te zien is in ***tabel 10***, is de totale toediening van CCM na 24 weken equivalent tussen de OPTIMIZER-groepen van het FIX-HF-5C2-onderzoek en het FIX-HF-5C-onderzoek, omdat het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen de 2 groepen geheel en al binnen het door (Θ_L,Θ_U) gedefinieerde interval ligt.

Tabel 10: Secundaire doeltreffendheid – Ondervraging van OPTIMIZER: IP-populatie

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 Permanent AFIB bij baseline
Variabele		**OPTIMIZER (N = 60)**	**OPTIMIZER (N = 60)**	**Verschil[1]**	**OPTIMIZER (N = 9)**
Totale toediening van CCM					
Na 24 weken	Gemiddelde ± SD (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(min., max.)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[95%-BI]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[-1228, 1847]	[16515, 22952]
	P-waarde[2]			0,691	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2448, 2448)	
Totale toediening van CCM (GEÏMPUTEERD)					
Na 24 weken	Gemiddelde ± SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(min., max.)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[95%-BI]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[-1256, 1813]	
	P-waarde[2]			0,722	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2452, 2452)	

[1]Bio-equivalentie is toegestaan als het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval, voor het verschil, geheel en al binnen het interval valt (ThetaL,ThetaU).
[2]P-waarde voor gemiddelde van de two-sample t-toets voor het verschil tussen groepen.

3.7 Primair veiligheidseindpunt

Het primaire veiligheidseindpunt was het samengestelde eindpunt van het percentage patiënten in de OPTIMIZER-groep die een met het OPTIMIZER-apparaat of de OPTIMIZER-procedure verband houdende complicatie had in de gehele follow-upperiode tot en met 24 weken, zoals vastgesteld door een onafhankelijke voorvallenbeoordelingscommissie (EAC). De EAC heeft alle meldingen van ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) beoordeeld, heeft de classificatie 'ernstig' bevestigd en heeft het verband van het voorval met het apparaat of de procedure van het OPTIMIZER System beoordeeld. SAE's waarvan de EAC heeft vastgesteld dat ze zeker verband houden met ofwel het OPTIMIZER System of de OPTIMIZER-procedure, werden beschouwd een complicatie te zijn.

Er werd slechts 1 complicatie geobserveerd bij de FIX-HF-5C2-patiënten. Dit was bij een patiënt die een minder ernstig hematoom op de implantatieplaats van de OPTIMIZER IPG had en die na implantatie van het apparaat voor observatie in het ziekenhuis overnachtte. Het hematoom verdween zonder behandeld te worden en er waren in dit geval geen verdere complicaties. De EAC heeft het voorval als proceduregerelateerde complicatie beoordeeld om rekening af te leggen voor de verlenging van het index-ziekenhuisverblijf met een extra dag. Er werd geen melding gedaan van met het OPTIMIZER-apparaat verband houdende SAE's bij de patiënten met het apparaat met 2 geleiders.

Daarom was het percentage complicaties in de ITT-groep van het FIX-HF-5C2-onderzoek 1,7% (1/60) met een exact 95%-BI (0,0%, 8,9%). Zoals te zien is in ***tabel 11***, was het percentage complicaties in het FIX-HF-5C2-onderzoek nominaal lager dan in het eerdere onderzoek te zien was, hoewel het niet statistisch significant was. De kleine steekproefgrootte van het FIX-HF-5C2-onderzoek maakt het moeilijk om een statistisch verschil in percentagepunten weer te geven. Het absolute verschil tussen het percentage complicaties voor het FIX-HF-5C2-onderzoek (1,7%) en het FIX-HF-5C-onderzoek (10,3%) is echter klinisch relevant.

Wij kunnen daarom concluderen dat aan het primaire veiligheidseindpunt van het FIX-HF-5C2-onderzoek is voldaan en dat de toediening van CCM-therapie via een apparaat met 2 geleiders even veilig is als de toediening van CCM-therapie via een apparaat met 3 geleiders. Deze resultaten kunnen deels het gevolg zijn van een vermindering van het aantal geleiders dat met het apparaat met 2 geleiders wordt geïmplanteerd en tevens van de vermindering in het totale volume van geleiders die in het veneuze vaatstelsel worden ingebracht.

Tabel 11: Veiligheid: ITT-populatie

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Variabele		**OPTIMIZER met 2 geleiders**	**OPTIMIZER met 3 geleiders**	**P-waarde[1]**
Primaire veiligheid				
Met OPTIMIZER-apparaat of -procedure verband houdende complicatie tot en met 24 weken	n (%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[95%-BI]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Secundaire veiligheid				
SAE's in de vorm van PVC's of VT	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PVC	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
VT	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

[1]Vergeleken met FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-groep via Fishers exacte toets.
* Waarden zijn aantal en percentage patiënten. Patiënten worden slechts eenmaal in elke categorie geteld.

3.8 Ongewenste voorvallen

Alle door de locaties gemelde niet-ernstige ongewenste voorvallen en beoordeelde ernstige ongewenste voorvallen vanaf de startdatum van het onderzoek tot en met 24 weken zijn getabelleerd in en ***tabel 12*** in de ITT-populatie. Het totale aantal voorvallen en het aantal en percentage patiënten bij wie zich ten minste één voorval van het vermelde type voordeed, worden vermeld. De voorvallenpercentages waren vergelijkbaar met die welke in zowel de FIX-HF-5C-OPTIMIZER-groep als in de controlegroep te zien waren. Bij een nominaal 0,05-significantieniveau was er een lager percentage patiënten bij wie een ernstige storing van het OPTIMIZER System optrad in het FIX-HF-5C2-onderzoek dan bij het vorige onderzoek (p = 0,03).

Tabel 12: Beoordeelde ernstige ongewenste voorvallen, dag 0–168: ITT-populatie

	FIX-HF-5C2-OPTIMIZER		FIX-HF-5C-OPTIMIZER			FIX-HF-5C-controlegroep		
Variabele	**Aantal voorvallen**	**Patiënten[2]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**
Alle	26	19 (31,7%)	29	20 (27,0%)	0,572	27	19 (22,1%)	0,250
		(20,3%, 45,0%)		(17,4%, 38,6%)			(13,9%, 32,3%)	
Algemeen medisch	8	7 (11,7%)	7	7 (9,5%)	0,779	8	7 (8,1%)	0,571
		(4,8%, 22,6%)		(3,9%, 18,5%)			(3,3%, 16,1%)	
Hartritmestoornis	3	2 (3,3%)	3	3 (4,1%)	1,000	2	2 (2,3%)	1,000
		(0,4%, 11,5%)		(0,8%, 11,4%)			(0,3%, 8,1%)	
Verergering van hartfalen	7	5 (8,3%)	4	3 (4,1%)	0,466	8	7 (8,1%)	1,000
		(2,8%, 18,4%)		(0,8%, 11,4%)			(3,3%, 16,1%)	
Algemeen cardiopulmonaal	2	2 (3,3%)	4	3 (4,1%)	1,000	2	2 (2,3%)	1,000
		(0,4%, 11,5%)		(0,8%, 11,4%)			(0,3%, 8,1%)	
Bloeding	1	1 (1,7%)	0	0 (0,0%)	0,448	1	1 (1,2%)	1,000
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 6,3%)	
Neurologisch	1	1 (1,7%)	0	0 (0,0%)	0,448	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Trombo-embolie	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	1	1 (1,2%)	1,000
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(0,0%, 6,3%)	
Plaatselijke infectie	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	4	4 (4,7%)	0,649
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(1,3%, 11,5%)	
Sepsis	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	1	1 (1,2%)	1,000
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(0,0%, 6,3%)	

	FIX-HF-5C2-OPTIMIZER		FIX-HF-5C-OPTIMIZER			FIX-HF-5C-controlegroep		
Variabele	**Aantal voorvallen**	**Patiënten[2]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**
Storing van ICD- of pacemakersysteem	1	1 (1,7%)	2	2 (2,7%)	1,000	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,3%, 9,4%)			(0,0%, 4,2%)	
Storing van OPTIMIZER System	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Naam van programma: AE.sas
[1]Vergeleken met FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-groep via Fishers exacte toets.
[2]Aantal en percentage patiënten. Patiënten worden slechts eenmaal in elke categorie geteld.

Tabel 13: Niet-ernstige ongewenste voorvallen, dag 0–168: ITT-populatie

	FIX-HF-5C2-OPTIMIZER		FIX-HF-5C-OPTIMIZER			FIX-HF-5C-controlegroep		
Variabele	**Aantal voorvallen**	**Patiënten[2]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**
Alle	39	26 (43,3%)	41	21 (28,4%)	0,101	35	23 (26,7%)	0,050
		(30,6%, 56,8%)		(18,5%, 40,1%)			(17,8%, 37,4%)	
Algemeen medisch	23	19 (31,7%)	22	14 (18,9%)	0,108	23	13 (15,1%)	0,025
		(20,3%, 45,0%)		(10,7%, 29,7%)			(8,3%, 24,5%)	
Hartritmestoornis	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	4	4 (4,7%)	0,649
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(1,3%, 11,5%)	
Verergering van hartfalen	3	3 (5,0%)	6	5 (6,8%)	0,731	4	4 (4,7%)	1,000
		(1,0%, 13,9%)		(2,2%, 15,1%)			(1,3%, 11,5%)	
Algemeen cardiopulmonaal	4	4 (6,7%)	3	3 (4,1%)	0,700	3	3 (3,5%)	0,446
		(1,8%, 16,2%)		(0,8%, 11,4%)			(0,7%, 9,9%)	
Bloeding	2	2 (3,3%)	2	2 (2,7%)	1,000	0	0 (0,0%)	0,167
		(0,4%, 11,5%)		(0,3%, 9,4%)			(0,0%, 4,2%)	
Neurologisch	0	0 (0,0%)	1	1 (1,4%)	1,000	0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 7,3%)			(0,0%, 4,2%)	
Trombo-embolie	1	1 (1,7%)	0	0 (0,0%)	0,448	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Plaatselijke infectie	5	5 (8,3%)	3	3 (4,1%)	0,466	1	1 (1,2%)	0,043
		(2,8%, 18,4%)		(0,8%, 11,4%)			(0,0%, 6,3%)	
Sepsis	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	

	FIX-HF-5C2-OPTIMIZER		FIX-HF-5C-OPTIMIZER			FIX-HF-5C-controlegroep		
Variabele	**Aantal voorvallen**	**Patiënten[2]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**	**Aantal voorvallen**	**Patiënten**	**P-waarde[1]**
Storing van ICD- of pacemakersysteem	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Storing van OPTIMIZER System	0	0 (0,0%)	3	2 (2,7%)	0,502		-	
		(0,0%, 6,0%)		(0,3%, 9,4%)				

Naam van programma: AE.sas
[1]Vergeleken met FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-groep via Fishers exacte toets.
[2]Aantal en percentage patiënten. Patiënten worden slechts eenmaal in elke categorie geteld.

De incidentie van algehele niet-ernstige ongewenste voorvallen was significant hoger in de cohort met OPTIMIZER-patiënten van het FIX-HF-5C2-onderzoek dan bij de controlegroep van het FIX-HF-5C-onderzoek. Hij was niet significant hoger dan de incidentie van niet-ernstige ongewenste voorvallen in de OPTIMIZER-groep voor het FIX-HF-5C-onderzoek. Het hogere percentage tussen de OPTIMIZER-patiënten in het FIX-HF-5C2-onderzoek en de patiënten in de controlegroep voor FIX-HF-5C kan worden toegeschreven aan verschillen in algemene medische voorvallen en plaatselijke infectie. Algemene medische voorvallen omvatten een brede verscheidenheid aan ongewenste voorvallen zoals keelpijn tot meer ernstige voorvallen zoals cholelithiasis. Klinisch gesproken is het moeilijk om de betekenis van verschillen in algemene medische voorvallen te interpreteren. Slechts 1 van de 5 niet-ernstige plaatselijke infecties hield verband met het apparaat (pocket van de IPG). Het is belangrijk om te vermelden dat het percentage plaatselijke infecties hoe dan ook niet hoog was en niet significant anders was bij de OPTIMIZER-patiënten in het FIX-HF-5C2-onderzoek dan bij de OPTIMIZER-patiënten in het FIX-HF-5C-onderzoek.

4.0 Discussie

Het onderzoek heeft aan zijn primair doeltreffendheidseindpunt voldaan op basis van de verstrekte Bayesiaanse analyse die door frequentistische analyses werd ondersteund. Wat veiligheid betreft waren er geen met het apparaat verband houdende complicaties en was er slechts 1 met de procedure verband houdende complicatie (< 2%). Dit was significant lager dan het percentage dat geobserveerd werd bij het FIX-HF-5C-onderzoek met het apparaat met 3 geleiders. Er was geen bewijs van een verschil tussen de onderzoeksgroepen met betrekking tot ongewenste voorvallen of beoordeelde ernstige ongewenste voorvallen, hoewel de OPTIMIZER-groep uit het FIX-HF-5C2-onderzoek een lager percentage ernstige met het OPTIMIZER System verband houdende voorvallen bleek te hebben dan eerder werd gezien.

Daarom kan worden geconcludeerd dat het FIX-HF-5C2-onderzoek aan zijn vooraf gespecificeerde eindpunten heeft voldaan en dat de configuratie met 2 geleiders van de OPTIMIZER Smart ten minste even veilig en doeltreffend is als de configuratie met 3 geleiders de OPTIMIZER Smart die door de FDA in P180036 is goedgekeurd.

Piek-VO_2 is meer verbeterd bij de OPTIMIZER-patiënten en het huidige FIX-HF-5C2-onderzoek dan bij de controlegroep van het eerdere FIX-HF-5C-onderzoek, zowel voor Bayesiaanse als frequentistische statistische analyses.

5.0 Risico-baten

De voordelen van de configuratie met 2 geleiders van de OPTIMIZER Smart zijn een verbetering in piek-VO_2, verbeterde functionele status blijkens verbeteringen in de NYHA functionele klasse en een verlaagde incidentie van complicaties als gevolg van de procedure vergeleken met de configuratie met 3 geleiders van de OPTIMIZER Smart (FIX-HF-5C-onderzoek). Risico's die gepaard gaan met het OPTIMIZER Smart System zijn vergelijkbaar met die welke gepaard gaan met ICD's en pacemakers, die goed gedocumenteerd zijn in de literatuur. In het FIX-HF-5C-onderzoek bestond de primaire gemelde complicatie uit verplaatsing van geleiders. Er werd geen melding gedaan van verplaatsing van geleiders in het FIX-HF-5C2-onderzoek. Het is daarom duidelijk dat de potentiële voordelen van de configuratie met 2 geleiders van de OPTIMIZER Smart zwaarder wegen dan de potentiële risico's.

6.0 Conclusies

Op basis van de hier beschreven resultaten van het FIX-HF-5C2-onderzoek concluderen wij als volgt:

1. De configuratie met 2 geleiders van het OPTIMIZER Smart System is veilig en doeltreffend voor de toediening van CCM-therapie bij patiënten met symptomen van hartfalen van NYHA klasse III.
2. De inspanningstolerantie blijkens een verbeterde piek-VO_2 wordt verbeterd door toediening van CCM-therapie met de configuratie met 2 geleiders van het OPTIMIZER Smart System.
3. De toediening van CCM-therapie met het systeem met 2 geleiders is klinisch doeltreffend en hetzelfde als toediening met het apparaat met 3 geleiders.
4. De complicatiepercentages zijn lager bij het apparaat met 2 geleiders, mogelijk vanwege de vermindering in het aantal geïmplanteerde geleiders.
5. Het profiel voor ernstige ongewenste voorvallen voor het apparaat met 2 geleiders is niet significant anders dan dat voor het apparaat met 3 geleiders.

Literatuur:

Wiegn, P., Chan, R., Jost, C., Saville, B. R., Parise, H., Prutchi, D., … Burkhoff, D. (2020). Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System. *Circulation: Heart Failure*, *13*(4). doi: 10.1161/circheartfailure.119.006512

C. CCM-registeronderzoek

Abstract

Titel: Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. [Cardiale-contractiliteitsmodulatie verbetert de overleving op lange termijn en ziekenhuisopnamen bij hartfalen met verlaagde ejectiefractie.]

DOELSTELLINGEN:
Cardiale-contractiliteitsmodulatie (CCM) verbetert symptomen en inspanningstolerantie en reduceert ziekenhuisopnamen vanwege hartfalen (HF) bij een 6 maanden durende follow-up bij patiënten met symptomen van New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV, QRS < 130 ms en 25% ≤ linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) ≤ 45% (FIX-HF-5C-onderzoek). Het huidige prospectieve registeronderzoek (CCM-REG) is gericht op het beoordelen van de impact van CCM op langere termijn op ziekenhuis-opnamen en mortaliteit in de praktijkervaring in deze zelfde populatie.

METHODEN EN RESULTATEN:
In totaal werden 140 patiënten met 25% ≤ LVEF ≤ 45% die CCM-therapie (CCM-REG25-45) voor klinische indicaties kregen, opgenomen. Ziekenhuisopnamen voor cardiovasculaire aandoeningen en HF, Minnesota Living with Heart Failure-vragenlijst (MLHFQ) en NYHA-klasse werden over een periode van 2 jaar beoordeeld. Mortaliteit werd gedurende 3 jaar gevolgd en werd vergeleken met voorspellingen door het Seattle Heart Failure Model (SHFM). Een afzonderlijke analyse werd uitgevoerd bij patiënten met 35% ≤ LVEF ≤ 45% (CCM-REG35-45) en 25% ≤ LVEF < 35% (CCM-REG25-34). Ziekenhuisopnamen namen af met 75% (van 1,2/patiëntjaar het jaar vóór CCM, tot 0,35/patiëntjaar gedurende de 2 jaar na CCM, P < 0,0001) bij CCM-REG25-45 en met een vergelijkbaar percentage bij CCM-REG35-45 (P < 0,0001) en CCM-REG25-34. MLHFQ en NYHA-klasse verbeterden bij alle drie cohorten, met progressieve verbeteringen na verloop van tijd (P < 0,002). Driejaarsoverleving bij CCM-REG25-45 (82,8%) en CCM-REG24-34 (79,4%) was vergelijkbaar met die welke was voorspeld door SHFM (respectievelijk 76,7%, P = 0,16; 78,0%, P = 0,81) en was beter dan voorspeld bij CCM-REG35-45 (88,0% vs. 74,7%, P = 0,046).

CONCLUSIE:
In de praktijkervaring produceert CCM resultaten die vergelijkbaar zijn met die van eerdere onderzoeken bij patiënten met 25% ≤ LVEF ≤ 45% en QRS < 130 ms; ziekenhuisopnamen vanwege cardiovasculaire aandoeningen en HF worden verminderd en MLHFQ en NYHA-klasse worden verbeterd. De algehele mortaliteit was vergelijkbaar met die welke door de SHFM was voorspeld maar was lager dan voorspeld bij patiënten met 35% ≤ LVEF ≤ 45%.

TREFWOORDEN:
Ziekenhuisopnamen; linkerventriculaire ejectiefractie; Minnesota Living with Heart Failure-vragenlijst; overleving

Literatuur:

Anker, S. D., Borggrefe, M., Neuser, H., Ohlow, M. A., Röger, S., Goette, A., … Hasenfuss, G. (2019). Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, *21*(9), 1103–1113. doi: 10.1002/ejhf.1374