IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

BRUKSANVISNING

Art.nr: 13-290-008-sv 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
Untershweinstiege 2-14
60549 Frankfurt am Main, Germany

OPTIMIZER® är ett USA-registrerat varumärke som tillhör Impulse Dynamics.
CCM™ är ett varumärke som tillhör Impulse Dynamics.

Informationen i detta dokument kan komma att ändras utan föregående meddelande.

Ingen del av denna handbok får reproduceras eller överföras i någon form eller med någon metod, inklusive elektroniska och mekaniska metoder, utan föregående uttryckligt skriftligt medgivande från Impulse Dynamics.

OPTIMIZER® Smart System och CCM™-teknologin skyddas av flera amerikanska patent. För en uppdaterad lista över relevanta patent och patentansökningar, besök vår patentsida: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Läs all tillhandahållen dokumentation i sin helhet före användning av produkten.

CE 0344

[2016]

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

FÖRKLARING AV SYMBOLER PÅ ETIKETTER 1

1. OPTIMIZER SMART SYSTEM: ÖVERSIKT 4

1.1 Beskrivning av OPTIMIZER Smart IPG 4

1.2 Elektrodkontakter för OPTIMIZER Smart IPG 5

1.3 OPTIMIZER Smart IPG:s fysiska egenskaper 5

1.4 Batteriet i OPTIMIZER Smart IPG 6

1.5 Det uppladdningsbara batteriet i OPTIMIZER Smart IPG – funktionssätt 6

1.6 Extrapolerad batterilivslängd 7

1.7 Batteriladdningens extrapolerade varaktighet 7

1.8 Användarprofil och utbildning 9

2. INDIKATIONER 9

3. KONTRAINDIKATIONER OCH FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN 10

4. VARNINGAR 10

4.1 Potentiella komplikationer till implantation av produkten 10

4.1.1 Förmaks- och kammararytmier potentiellt orsakade av elektrodimplantation 10

4.1.2 Kammararytmier potentiellt orsakade av CCM™-signaler 11

4.1.3 Förmaksarytmier potentiellt orsakade av CCM™-signaler 11

4.2 Hantering 12

4.3 Förvaring och hantering 12

4.4 Förpackningsinformation 12

4.5 Resterilisering och återanvändning 12

4.6 Kremering 13

5. FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN 13

5.1 Miljöförhållanden 13

5.2 Kirurgisk diatermi 13

5.3 RF-ablation 14

5.4 Kortvågsbehandling (”medicinsk diatermi”) 14

5.5 Defibrillering och elkonvertering 14

5.6 Strålbehandling 15

5.7 Kärnmagnetisk resonans (NMR), magnetresonanstomografi (MRT) 15

5.8 Litotripsi 16

5.9 Terapeutiskt ultraljud 16

5.10 Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) 16

5.11 Apparater i hemmet 16

5.12 Stöldskyddssystem i affärer/säkerhetskontrollsystem på flygplatser 17

5.13 Industriella maskiner 17
5.14 Sändande enheter 17
5.15 Mobiltelefoner 17

6. MÖJLIGA BIVERKNINGAR 18

7. IMPLANTATION AV ENHETEN 18
7.1 Allmänna överväganden 18
7.2 Öppning av sterila elektrodförpackningar 19
7.3 Öppning av den sterila förpackningen med OPTIMIZER Smart IPG 19
7.4 Bekräfta elektrodplacering 20
7.4.1 Använda elektrodförlängningskabeln och OPTIMIZER-testenheten 20
7.4.2 Utan användning av elektrodförlängningskabel 22
7.5 Ansluta de implanterade elektroderna till OPTIMIZER Smart IPG 23
7.6 Dissektion av IPG- fickan 24
7.7 Sätta in OPTIMIZER Smart IPG och sluta fickan 24

8. EXPLANTATION/BYTE AV ENHETEN 24

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKTIONER OCH PROGRAMMERINGSALTERNATIV 25
9.1 Funktionslägen 25
9.2 CCM Off-tillstånd (CCM av) 26
9.3 A/V-sensing 26
9.3.1 A/V-sensingelektroder 26
9.3.2 A/V-sensingparametrar 26
9.3.3 Refraktärperiod 27
9.4 Alternativ för leverans av CCM™ 27
9.5 Leverans av CCM™-signaler 27
9.5.1 Kanaler 27
9.5.2 CCM™-signalparametrar 28
9.5.3 Utjämnande fas 28
9.5.4 Parameterinteraktion 28
9.6 Parametrar för CCM™-inhibering 29
9.6.1 Antal slag för CCM™-inhibering 29
9.6.2 Tillstånd som orsakar inhibering 29
9.7 Local Sensing (lokal sensing) 31
9.8 CCM™-triggning baserad på lokalt sensade händelser 31
9.8.1 Local Sense Alert Window (varningsfönster för lokalt sensad händelse) 31
9.8.2 Refraktärperioder för lokalt sensad händelse 32
9.8.3 Kommentarer 33
9.8.4 Parameterinteraktion 33

10. SERVICE OCH GARANTI 34
10.1 Information om begränsad garanti 34
10.2 Obligatorisk batteriladdning 34
BILAGA I 35
Fysikaliska egenskaper 35
Batteri 35
Strömförbrukning 36
Säkert läge 36
Programmerbara parametrar 36
Fabriksinställningar 38
Akutprogrammering 40
BILAGA II 42
Kommunikationer/telemetri 42
BILAGA III 42
Testprocedur för interaktion mellan enheter 42
BILAGA IV 43
A. Aktuell klinisk sammanfattning: FIX-HF-5C 43
B. Aktuell klinisk sammanfattning: FIX-HF-5C2 49
C. CCM-registerstudie 70

DENNA SIDA HAR AVSIKTLIGEN LÄMNATS TOM

FÖRKLARING AV SYMBOLER PÅ ETIKETTER

SYMBOL	BESKRIVNING
	Tillverkare
YYYY-MM	Tillverkningsdatum
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = nummer för anmält organ för AIMDD (aktiva medicintekniska produkter för implantation)
	Se bruksanvisningen.
	Obs! Se medföljande dokumentation.
EC REP	Europeisk representant
CC°C FF°F cc°C ff°F	Temperaturgränser för transport
STERILE EO	Steriliserad med etylenoxid
YYYY-MM-DD	Sista förbrukningsdatum
	Får ej återanvändas.
REF XXXX	Artikelnummer
LOT XXXX	Satsnummer
SN XXXX	Serienummer
	Öppnas här.
	Momentnyckel

SYMBOL	BESKRIVNING
	Portplugg
	Får ej användas om förpackningen är skadad.
	MR-villkorlig (”MR Conditional”)

DENNA SIDA HAR AVSIKTLIGEN LÄMNATS TOM

1. OPTIMIZER SMART SYSTEM: ÖVERSIKT

OPTIMIZER Smart System är avsett för behandling av måttlig till uttalad hjärtsvikt. Systemet består av följande komponenter:

- Programmerbar OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG), modell CCM X10; portplugg, nr 2 momentnyckel för fastsättning av de implanterade elektroderna
- OMNI Smart Programmer, modell OMNI™ II Programmer (med OMNI Smart Software)
- OPTIMIZER Smart Charger, modell Mini Charger

Optimizer SMART IPG är utformad för att använda två kommersiellt tillgängliga kammarelektroder men kan också användas med en valfri förmakselektrod.

1.1 Beskrivning av OPTIMIZER Smart IPG

OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) är en programmerbar enhet med ett internt batteri och telemetrifunktioner. Systemet är avsett för att behandla hjärtsvikt, ett tillstånd där hjärtmuskeln inte pumpar blod så effektivt som den bör, vilket resulterar i en reducerad hjärtminutvolym. OPTIMIZER Smart IPG övervakar hjärtats aktivitet och tillför CCM™-signaler till hjärtvävnaden under kammarens absoluta refraktärperiod, när hjärtvävnaden inte kan aktiveras, vilket innebär att CCM™-signalen är icke-excitatorisk. Leveransen av CCM™-signalen synkroniseras med den detekterade lokala elektriska aktiviteten och kan åstadkomma den önskade vävnadseffekten, dvs. behandling av hjärtsvikten genom en ökning av hjärtminutvolymen eller en ökning av hjärtmuskelns kontraktilitet.

Den ovannämnda programmerbarheten hos OPTIMIZER Smart IPG innebär att vårdpersonal kan använda OMNI Smart Programmer-applikationen till att skräddarsy driftparametrarna efter varje patients individuella behov. OPTIMIZER Smart IPG drivs av ett uppladdningsbart batteri (se avsnitt 1.4), som kan laddas upp transkutant genom induktiv energiöverföring med OPTIMIZER Mini Charger.

OPTIMIZER Smart IPG och OMNI II Programmer (med OMNI Smart Software) kommunicerar via telemetri (för detaljerad information, se bilaga II). Telemetri används för IPG-programmering samt för att erhålla diagnostiska data genom avläsning av enheten. Programmeraren registrerar enhetsdata, upprätthåller en systemlogg, lagrar standardprogram för senare användning, ger möjlighet att programmera ”säkra” parametrar i en akutsituation etc.

OPTIMIZER Smart IPG ansluts till två (2) eller tre (3) implanterbara elektroder, två (2) elektroder implanteras i höger kammare och en (1) valfri elektrod implanteras i höger förmak. OPTIMIZER Smart IPG är kompatibel med pacemakerelektroder av standardtyp försedda med IS-1-kontakter.

Den implanterande läkaren kan välja valfria pacingelektroder av standardtyp för kammaren, med följande egenskaper:

- Bipolär elektrod godkänd för transvenös intrakardiell kammarpacing.
- Bipolär IS-1-kontakt av standardtyp.

- Aktiv fixering med elektriskt aktiv elektrod med distal skruv med en elektriskt aktiv ytarea på minst 3,6 mm^2.
- Distal elektrod belagd med låg-polarisationsbeläggning (t.ex. titannitrid eller iridiumoxid).

Obs! Elektroder godkända för överföring av CCM™-signaler från OPTIMIZER IPG måste vara kommersiellt tillgängliga modeller som är godkända av behörig tillsynsmyndighet för den geografiska region i vilken de ska användas.

Den implanterande läkaren kan välja en valfri förmakselektrod enligt egen preferens.

1.2 Elektrodkontakter för OPTIMIZER Smart IPG

Tre (3) bipolära IS-1-BI-kontakter kan anslutas till kontaktblocket. Kontaktanslutningarna är märkta på följande sätt:

- ”A”: Förmak
- ”V”: Kammare
- ”LS”: Lokal sensing

1.3 OPTIMIZER Smart IPG:s fysiska egenskaper

Höjd (mm)	69,4 ± 2,0
Bredd (mm)	47,5 ± 0,5
Tjocklek (mm)	11,5 ± 0,5
Volym (cm^3)	30,5 ± 0,5
Vikt (g)	46 ± 3,0
Exponerad metallyta[a] (cm^2)	58,1
Röntgen-ID ID består av följande tre delar: • Impulse Dynamics tillverkar-ID: ”ID” • Modellnummerkod: ”OS” för OPTIMIZER Smart • Årskod: A för 2015, B för 2016, C för 2017 etc.	**ID. OS. y** ”y” ersätts av bokstavskoden för tillverkningsåret (se bilaga I).
Material i kontakt med human vävnad[b]	Titan, epoxiharts, silikongummi
Elektrodkontakter	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Vid användning av unipolär kammar- eller förmakssensing tjänstgör höljet på OPTIMIZER Smart-enheten som indifferent elektrod. Polariteten för den lokala sensingen (LS) är alltid bipolär.
[b] Tester har visat att dessa material är biokompatibla. OPTIMIZER Smart IPG genererar ingen temperaturökning som kan skada omgivande vävnad.

Figur 1: OPTIMIZER Smart IPG (framsida)

Figur 2: OPTIMIZER Smart IPG (baksida)

1.4 Batteriet i OPTIMIZER Smart IPG

OPTIMIZER Smart IPG drivs av ett litiumjonbatteri (Li-jon) modell QL0200I-A, tillverkat av Quallion, som har en användbar kapacitet på 0,2 Ah. Strömförbrukningen i OPTIMIZER Smart IPG är i hög grad beroende av energin hos de CCM™-signaler som levereras till patienten.

1.5 Det uppladdningsbara batteriet i OPTIMIZER Smart IPG – funktionssätt

När det uppladdningsbara batteriet i OPTIMIZER Smart IPG är helt uppladdat är batterispänningen 4,1 V. När batterispänningen har sjunkit till 3,3 V övergår enheten automatiskt till Standby (OOO) (vänteläge) och slutar att utföra någon funktion förutom telemetrikommunikation med programmeraren och OPTIMIZER Mini Charger. Enheten återgår till normalt beteende så snart spänningen stiger till över 3,4 V. Om batterispänningen sjunker till under 3,0 V kopplar enheten bort sitt kretssystem från batteriet och slutar att utföra någon funktion, inklusive telemetrikommunikation med programmeraren och OPTIMIZER Mini Charger. Enheten återgår till Standby-läge (OOO) (vänteläge) när spänningen har stigit till över 3,0 V.

Det rekommenderas därför att ladda OPTIMIZER Mini Charger minst en gång i veckan. Uppladdning rekommenderas också om enheten avläses och batterispänningen är 3,5 V eller lägre.

1.6 Extrapolerad batterilivslängd

Optimizer Smart IPG:s förväntade livslängd begränsas av den förväntade livslängden hos dess uppladdningsbara batteri. Det uppladdningsbara batteriet i Optimizer Smart IPG bör räcka i minst 15 år. Med tiden och med upprepade uppladdningar förlorar batteriet i Optimizer Smart IPG sin förmåga att kunna laddas upp till sin fulla kapacitet.

När implantatet är i sitt femtonde användningsår har det nått fram till perioden för elektivt utbyte. Optimizer Smart IPG behöver bytas ut när stimulering inte längre kan upprätthållas i en hel vecka vid rutinmässig uppladdning en gång i veckan. Under det femtonde användningsåret är det därför viktigt att patienten instrueras att ladda upp Optimizer Smart IPG helt sju dagar före rutinkontrollbesök så att läkaren kan avgöra om Optimizer Smart IPG fortfarande kan leverera en hel veckas behandling av modulering av hjärtats kontraktilitet vid laddning en gång i veckan.

Byte av Optimizer Smart IPG är indicerat när enheten inte längre kan tillföra CCM-behandling i en hel vecka vid rutinmässig uppladdning en gång i veckan.

1.7 Batteriladdningens extrapolerade varaktighet

Batteriladdningens varaktighet kan estimeras med hjälp av följande tabeller. Detta är en konservativ uppskattning av laddningens varaktighet för OPTIMIZER Smart IPG vid 5 och 7 V.

För CCM™-behandling 7 timmar per dag som funktion av parallell elektrodimpedans:

Kanalimpedans (ohm)	Stimuleringsamplitud (V)	Laddningens varaktighet (dagar)
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

Samma, men för 5 timmar per dag:

Kanalimpedans (Ohm)	Stimuleringsamplitud (V)	Laddningens varaktighet (dagar)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39
900	5	84

Kanalimpedans (Ohm)	Stimuleringsamplitud (V)	Laddningens varaktighet (dagar)
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Dessa värden gäller för följande tillstånd:

- Antal pulser per CCM™-pulståg: 2
- Fasduration: 5,14 ms
- Hjärtfrekvens: 85 slag per minut

Under dessa förhållanden är den genomsnittliga strömförbrukningen från batteriet under leverans av CCM™-behandlingen cirka:

Batterispänning (V)	Impedans (Ohm)	Stimuleringsamplitud (V)	Genomsnittlig uppmätt strömförbrukning (uA)
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

Underlåtenhet att ladda upp OPTIMIZER Smart IPG i rätt tid kan medföra att enheten övergår till läget Standby (OOO) (vänteläge) och att leveransen av CCM™-signalerna upphör. I detta läge måste enheten laddas upp innan leveransen av behandlingen kan återupptas.

1.8 Användarprofil och utbildning

Användare av OPTIMIZER Smart System inkluderar patienter, läkare (och utbildad medicinsk personal som assisterar dem) och Impulse Dynamics representanter. Läkare, övrig vårdpersonal och företagets representanter måste vara hemmastadda i användning av elektronisk medicinsk utrustning, i synnerhet implanterbara pulsgeneratorer och programmerare.

Läkare och övrig vårdpersonal ska ha genomgått ett företagssponsrat utbildningsprogram som tillhandahåller både teoretisk och praktisk utbildning i teknologin, produktens funktioner och detaljerade anvisningar för användning av den implanterbara pulsgeneratorn, programmeraren och patientens laddare. Behovet för framtida vidareutbildning i OPTIMIZER Smart System bestäms av företagets personal på basis av användarens individuella anamnes vad gäller implantation, och frekvens.

Patientutbildningen begränsas till användningen av OPTIMIZER Mini Charger och ges av Impulse Dynamics representanter efter implantationen.

2. INDIKATIONER[1]

OPTIMIZER Smart System är indicerat för användning till patienter över 18 år gamla med symtomatisk hjärtsvikt orsakad av systolisk vänsterkammardysfunktion trots adekvat medicinsk behandling. CCM-behandling, så som den levereras av OPTIMIZER-systemet, har visat sig förbättra kliniskt status, funktionell kapacitet och livskvalitet samt förhindra sjukhusinläggningar av patienter med symtomatisk vänstersidig hjärtsvikt hos noggrant selekterade patienter och i händerna på kardiologer som särskilt ägnar sig åt hjärtsvikt.

Läsaren hänvisas till Abraham W et al., 2018 (JACC HF) and Anker S et al., 2019 (EJHF) för data som stöder ovanstående uttalande angående indikationer. Tre publikationer (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) demonstrerar 109 kumulativa år av långtidsuppföljning av över 200 patienter. Data för långtidsuppföljning finns dessutom tillgängliga från två registerstudier (Mueller et al., 2017 och Anker S et al., 2019) som omfattar 283 patienter med upp till 3 års uppföljning. Fortsatt utvärdering av säkerhet och effektivitet på lång sikt sker för närvarande i pågående studier efter marknadsföring.

[1] Säkerheten och prestandan hos OPTIMIZER Smart System baseras på kliniska undersökningar som utförts med den tidigare generationens produkt, OPTIMIZER IVs- och III-systemen, med tanke på likheterna mellan systemen vad gäller funktion, avsedd användning, designegenskaper och CCM-signalerna. Sammanfattningar av dessa studier finns tillgängliga på Impulse Dynamics webbplats.

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

3. KONTRAINDIKATIONER OCH FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN

Användning av OPTIMIZER Smart System är **kontraindicerad** för:

1. Patienter med en mekanisk trikuspidalisklaff
2. Patienter hos vilka kärlåtkomst för implantation av elektroderna inte kan åstadkommas

4. VARNINGAR

4.1 Potentiella komplikationer till implantation av produkten

Som med alla kirurgiska ingrepp är implantation av en OPTIMIZER Smart IPG förenad med en viss risk. Komplikationer till IPG-implantation som rapporterats i litteraturen inkluderar bl.a.: arytmier inducerade av IPG:n, inklusive livshotande arytmier (t.ex. ventrikelflimmer), infektion, hudnekros, migrering av enheten, hematombildning, serom och vävnadstoxicitet (se även: Möjliga biverkningar, avsnitt 6).

Programmering av höga sensitiviteter (dvs. sensitivitetsinställningar lägre än 2 mV) kan öka systemets känslighet för elektromagnetiska störningar, vilka kan antingen inhibera eller trigga leverans av signaler.

Akuta komplikationer och komplikationer på längre sikt som rapporterats i litteraturen inkluderar bl.a.: elektrodfraktur, elektroddislokation, perforation av förmak eller kammare och sällsynta fall av hjärttamponad. Perforation av kammarväggen kan medföra direkt stimulering av n. phrenicus eller diafragma. En impedansförändring som påvisas vid en kontroll kan vara tecken på elektrodfraktur, elektroddislokation eller perforation (se även: Möjliga biverkningar, avsnitt 6).

I mycket sällsynta fall (< 1 %) kan transvenös elektrodplacering också leda till venös trombos och efterföljande vena cava superior-syndrom.

Förlust av sensingfunktionen en kort tid efter implantation kan bero på elektroddislokation. Utebliven leverans av CCM™ -signaler kan dessutom bero på en elektrodfraktur.

4.1.1 Förmaks- och kammararytmier potentiellt orsakade av elektrod-implantation

Som redan nämnts ovan kan användning av transvenösa elektroder leda till arytmier som kan vara livshotande, såsom ventrikelflimmer och ventrikeltakykardi. Användning av elektroder som skruvas in, såsom de som används för leverans av CCM™-signaler, kan också orsaka retledningsstörningar, såsom skänkelblock. Dessa kan hållas på ett minimum genom att man utför implantationen under vägledning med genomlysning, säkerställer att elektroderna befinner sig i korrekt position före fixation och begränsar antalet manipulationer av elektroderna. Läs och följ samtliga anvisningar i den ursprungliga bruksanvisningen för läkare för de elektroder du planerar att använda, så att oönskade händelser i samband med elektrodimplantationen minimeras.

4.1.2 Kammararytmier potentiellt orsakade av CCM™-signaler

CCM™-signalerna är starkare än vanliga pacing-impulser och kan således aktivera hjärtvävnaden när de tillförs utanför den absoluta refraktärperioden. CCM™-signaler som tillförs utanför den absoluta refraktärperioden i kammaren kan således potentiellt orsaka signalinducerade arytmier (som kan vara livshotande, såsom ventrikelflimmer och -takykardi). Av detta skäl är det ett absolut krav att parametrarna för leveransen av CCM™-signaler väljs mycket noga. Allra viktigast är att de olika inställningarna relaterade till tillstånd som inhiberar leverans av CCM™-signaler (t.ex. Long AV Delay [långt AV-intervall], Short AV Delay [kort AV-intervall], LS Alert Window [larmfönster för lokal sensing], refraktärperioder samt sensitiviteter för intrakardiellt elektrogram [IEGM]) måste väljas så att de tillåter leverans av CCM™-signaler endast på normalt överledda slag, men inhiberar dem på slag av misstänkt ektopiskt ursprung eller prematura slag.

CCM™-signalerna kan dessutom orsaka förändringar i den elektriska överledningen i vävnaden. Av detta skäl kan leveransen av CCM™-signaler till kammarseptum orsaka skänkelblock som kan leda till bradykardi. Via liknande mekanismer kan CCM-inducerade förändringar av den elektriska överledningen i myokardiet inducera refraktära tillstånd i vävnaden som kan facilitera induktion av reentry-takyarytmier. Det rekommenderas att patientens rytm övervakas noggrant för rytmförändringar när CCM™-signaler levereras under elektrodimplantationen, samt under den första aktiveringen av OPTIMIZER Smart IPG och efterföljande uppföljningsbesök. Förändringar av kammarrytmen orsakade av leverans av CCM™-signaler kan nödvändiggöra ompositionering av elektroderna och omprogrammering av CCM™-fördröjning och -amplitud till sådana inställningar som inte orsakar förändringar av patientens kammarrytm.

4.1.3 Förmaksarytmier potentiellt orsakade av CCM™-signaler

Förmaks- och supraventrikulära arytmier skulle teoretiskt sett kunna utlösas när CCM-inducerad ventrikulär aktivitet överleds i retrograd riktning till förmaken, resulterande i prematur depolarisering av förmaken. OPTIMIZER Smart IPG kan eventuellt sensa kammaraktiveringen som resulterar av förmakshändelsen som inducerats av den retrograda överledningen, och leverera CCM™ enligt programmeringen. De starka CCM™-signalerna som levereras via elektroder implanterade i sin basala position nära förmaken kan dessutom stimulera förmaken direkt. Om leveransen av CCM™-signaler orsakar aktivering av förmaken via någon av dessa mekanismer och förmakssignalen sedan överleds till kamrarna kan cykeln utvecklas till ett tillstånd liknande pacemakerinducerad takykardi (PMT, pacemaker-mediated tachycardia).

De variabler som främst kan påverka CCM™-händelser som leder till förmaksaktivering är platsen för elektrodplaceringen på höger sida av kammarseptum, CCM™-amplituden och CCM™-fördröjningen. Det rekommenderas att de basala platserna för placering av implanterade elektroder undviks, så att förekomst av förmaksarytmier orsakade av CCM™-signaler undviks. Risken för direkt förmaksaktivering orsakad av CCM™-signaler kan testas under implantationen, genom att leverera starkast möjliga CCM™-signal 20 till 30 ms

längre än den LS-CCM-fördröjning som IPG:n ska programmeras med, så länge som denna fördröjning placerar CCM™-signalen, inklusive dess 40 ms långa balanseringsfas, fullständigt inom den absoluta refraktärperioden i kammaren, och se om förmaksaktivering uppstår. I ett sådant fall bör fördröjningen programmeras till ett längre värde och avsaknad av förmaksaktivering bekräftas. Förutom korrekt elektrodplacering och CCM™-parameterprogrammering måste ”Atrial Tachycardia Rate” (förmakstakykardifrekvens) programmeras till ett tillräckligt lågt värde som en skyddsåtgärd mot förmaksarytmier som skulle kunna induceras av CCM™-signalleveransen.

4.2 Hantering

OPTIMIZER Smart IPG får inte implanteras om förpackningen är skadad eller om produkten har tappats på en hård yta från 30 cm höjd eller högre medan den fortfarande legat i transportkartongen. Produkten får inte implanteras om den har tappats på en hård yta efter uppackning. Skadade förpackningar eller tappade produkter måste returneras till Impulse Dynamics.

4.3 Förvaring och hantering

Rekommenderad förvaringstemperatur för OPTIMIZER Smart IPG är 0–40 °C. Lufttryck och relativ luftfuktighet har ingen inverkan på OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Förpackningsinformation

OPTIMIZER Smart IPG levereras i en kartong som innehåller ett litteraturpaket och den sterila förpackningen. Den sterila förpackningen har steriliserats med etylenoxid och består av en yttre TYVEK/PET-blisterförpackning som innehåller en inre TYVEK/ PET-blisterförpackning.

Kartongen innehåller följande delar:

- Avdragbara etiketter för användning i implantationsdokument
- Steril förpackning

Den inre blisterförpackningen innehåller:

- En (1) OPTIMIZER Smart IPG
- En (1) sexkant-momentnyckel nr 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- En (1) portplugg

Innan den sterila förpackningen öppnas, se efter om det finns tecken på skador som tyder på att förpackningens sterilitet eller dess innehåll kan ha äventyrats. Skadade förpackningar måste returneras till Impulse Dynamics. Försök inte att resterilisera innehållet i en steril förpackning som har skadats eller på något sätt äventyrats.

4.5 Resterilisering och återanvändning

Varken OPTIMIZER Smart IPG, portpluggen eller insexnyckeln som medföljer produkten får resteriliseras. En OPTIMIZER Smart IPG som har explanterats, oavsett anledning, får inte implanteras på nytt i en annan patient.

4.6 Kremering

OPTIMIZER Smart IPG innehåller ett förseglat kemiskt batteri och får därför inte förbrännas. Säkerställ fullständigt att produkten har explanterats innan en avliden patient kremeras.

5. FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN

5.1 Miljöförhållanden

Följande diskussion om potentiella faror från miljön fokuserar på att upprätthålla högsta möjliga patientsäkerhet. Även om OPTIMIZER Smart IPG har utformats för att ge högsta möjliga skydd mot sådana faror kan fullständig immunitet mot dessa risker inte garanteras.

Obs! OPTIMIZER Smart IPG ska inte användas i närheten av annan elektrisk utrustning. Om tillräcklig separation inte kan åstadkommas måste OPTIMIZER Smart IPG monitoreras för säkerställande av normal funktion.

Precis som alla andra IPG-enheter kan OPTIMIZER Smart IPG påverkas av störningar från magnetiska, elektriska och elektromagnetiska signaler, om dessa är tillräckligt starka eller har egenskaper som liknar kardiell aktivitet. De flesta störningar leder till att CCM™-signalerna inhiberas. I sällsynta fall skulle en störande signal kunna utlösa en inadekvat leverans av CCM™-signaler. Dessutom kan störande signaler som överskrider ett visst tröskelvärde medföra en så stor uppladdning av energi i IPG-enheten att IPG-kretsarna och/eller myokardvävnaden i elektrodernas närhet skadas. Patienthandboken tar också upp dessa faktorer och dessa risker ska gås igenom vid diskussionen med patienten.

Känsligheten hos en viss produkt är beroende av IPG-fickans placering, typen av störande signal och de inprogrammerade driftparametrarna.

På grund av den stora variationen av möjliga orsaker till elektromagnetiska störningar kan Impulse Dynamics inte i denna handbok karakterisera och beskriva alla störningskällor och deras effekter.

Varning! Patienterna ska instrueras att vara försiktiga i närheten av utrustning som genererar elektriska eller elektromagnetiska fält och att rådfråga läkare innan de går in i ett område med anslagna varningar som uppmanar pacemakerpatienter (eller patienter med andra typer av implanterbara enheter) att inte närma sig.

5.2 Kirurgisk diatermi

Användning av kirurgiska diatermienheter kan medföra att CCM™-signalen inhiberas eller kan få OPTIMIZER Smart IPG att övergå till läget ”DOWN” (nedstängd) [Standby (OOO) (vänteläge) där CCM™ inte tillförs] med möjlig förlust av statistiska data. Produkten kan skadas om höga energinivåer överförs till systemet via kapacitiv koppling.

Användning av kirurgisk diatermi i nära anslutning till en implanterad OPTIMIZER Smart IPG kan också medföra att radiofrekvent energi överförs direkt via elektroderna och elektrodspetsarna till myokardiet, vilket kan ge upphov till brännskador eller hjärtarytmier. Om kirurgisk diatermi används får endast kortvariga signalskurar tillföras och neutralelektroden måste vara positionerad så att strömmen som påverkar

OPTIMIZER Smart IPG och de anslutna elektroderna minimeras. Risken för oönskade effekter kan minskas genom att man omprogrammerar OPTIMIZER Smart IPG till Standby (OOO) (vänteläge). Patientens perifera puls ska monitoreras under hela ingreppet och korrekt drift hos OPTIMIZER Smart IPG ska bekräftas omedelbart efter ingreppet. Om enheten har gått över till läget ”DOWN” (nedstängd) måste den återställas.

5.3 RF-ablation

RF-ablation kan få OPTIMIZER Smart IPG att inhibera CCM™-signalerna eller att övergå till läget ”DOWN” (nedstängd) [Standby (OOO) (vänteläge) där CCM™ inte tillförs] med möjlig förlust av statistiska data. Beroende på hur mycket energi som laddas upp i systemet kan produkten också skadas. Om en RF-ablation utförs i nära anslutning till elektroderna kan radiofrekvent energi överföras via elektroderna och elektrodspetsarna till myokardiet, vilket kan ge upphov till brännskador eller hjärtarytmier.

Om en RF-ablation måste utföras måste neutralelektroden vara positionerad så att strömmen som går igenom OPTIMIZER Smart IPG och elektroderna minimeras. Undvik direkt kontakt mellan ablationskatetern och OPTIMIZER Smart IPG och dess elektroder. Risken för oönskade effekter kan minskas genom att man omprogrammerar OPTIMIZER Smart IPG till Standby (OOO) (vänteläge). Patientens perifera puls ska monitoreras under hela ingreppet och korrekt drift hos OPTIMIZER Smart IPG ska bekräftas omedelbart efter ingreppet. Om enheten har gått över till läget ”DOWN” (nedstängd) måste den återställas.

5.4 Kortvågsbehandling (”medicinsk diatermi”)

Kortvågsbehandling är generellt kontraindicerad för patienter med implanterade enheter. Effekterna av sådana intensiva energier på OPTIMIZER Smart IPG kan inte förutsägas. Även om skador på IPG-kretsarna och/eller myokardiet förefaller osannolika skulle de dock kunna förekomma.

Om kortvågsbehandling/”medicinsk diatermi” ska användas trots kontraindikationen får den inte appliceras i närheten av OPTIMIZER Smart IPG och dess elektroder. Risken för oönskade effekter kan minskas genom att man omprogrammerar OPTIMIZER Smart IPG till Standby (OOO) (vänteläge). Patientens perifera puls ska monitoreras under hela ingreppet och korrekt drift hos OPTIMIZER Smart IPG ska bekräftas omedelbart efter ingreppet. Om enheten har gått över till läget ”DOWN” (nedstängd) måste den återställas.

5.5 Defibrillering och elkonvertering

Alla implanterade enheter kan skadas av extern defibrillering och elkonvertering. Dessutom kan myokardiet intill elektrodspetsarna och/eller vävnaden i enhetens närhet skadas. Signaltrösklarna kan också förändras. Defibrilleringsströmmen kan också få OPTIMIZER Smart IPG att övergå till läget ”DOWN” (nedstängd) [Standby (OOO) (vänteläge) där CCM™ inte tillförs] med möjlig förlust av statistiska data. Systemet kan skadas vid exponering för hög energi.

Ingen viss spatelplacering kan användas för att undvika sådana skador. För att minska risken rekommenderas att spatlarna placeras så långt bort från OPTIMIZER Smart IPG som möjligt. Spatelpostioner som skulle medföra att OPTIMIZER Smart IPG ligger direkt i defibrilleringsströmmens bana ska också undvikas.

Efter defibrilleringen ska funktionen hos OPTIMIZER Smart IPG noga monitoreras. I den osannolika händelse att funktionen är onormal kan ompositionering (eller utbyte) av elektroder och omprogrammering av IPG-enheten krävas. Om det upptäcks att enheten har gått över till läget ”DOWN” (nedstängd) måste den återställas.

Intern defibrillering skadar inte produkten.

5.6 Strålbehandling

Varning! Terapeutisk utrustning som genererar joniserande strålning, såsom linjär-acceleratorer och koboltkanoner som används för att behandla maligna sjukdomar, kan skada de kretsar som används i de flesta aktiva implantat. Huruvida skada uppstår samt skadans omfattning bestäms av både dosraten och den totala dosen, eftersom effekten är kumulativ. Var medveten om att vissa typer av skador eventuellt inte märks omedelbart. Dessutom kan de elektromagnetiska fält som genereras av vissa typer av strålningsutrustning för styrning av strålen påverka funktionen hos OPTIMIZER Smart IPG.

Strålbehandling kan leda till en rad olika effekter, från övergående störningar till permanent skada. Det rekommenderas därför att lokalt skärma av OPTIMIZER Smart IPG mot strålning om strålbehandling ska användas. IPG:s funktion måste övervakas under och efter en strålbehandling. Om vävnad i närheten av implantatet måste bestrålas kan det vara tillrådligt att flytta IPG:n.

5.7 Kärnmagnetisk resonans (NMR), magnetresonanstomografi (MRT)

OPTIMIZER Smart IPG är MR-villkorlig (”MR Conditional”) och patienter med denna produkt kan undersökas säkert med magnetresonanstomografi (MRT) **förutsatt att samtliga krav vad gäller de implanterade komponenterna och MR-undersökningen är uppfyllda**.

Det MR-villkorliga OPTIMIZER Smart CCM-systemet består av OPTIMIZER Smart IPG och MR-villkorliga elektroder lämpliga för CCM-leverans, med fastställda villkor för säker användning i MR-miljö på 1,5 T.

VARNING! Undersökning under andra förhållanden kan resultera i allvarlig patientskada eller dödsfall, eller felfunktion hos produkten.

Se MR-säkerhetsbladet som medföljer i IPG-förpackningen och som finns på företagets webbplats under Technical Documentation (teknisk dokumentation) för detaljerad MR-säkerhetsinformation och villkor som krävs för användning.

5.8 Litotripsi

Varning! Direkt exponering av OPTIMIZER Smart IPG för stötvågor kan skada produkten. En produkt som är implanterad utanför stötvågsbanan utgör ingen absolut kontraindikation mot litotripsi. Programmering av OPTIMIZER Smart IPG till Standby (OOO) (vänteläge) av försiktighetsskäl minskar risken för oönskade effekter. Patientens perifera puls ska övervakas under förfarandet. Korrekt funktion hos OPTIMIZER Smart IPG måste kontrolleras omedelbart efter behandlingen. Om det upptäcks att enheten har gått över till läget ”DOWN” (nedstängd) måste den återställas.

5.9 Terapeutiskt ultraljud

Varning! Direkt exponering av OPTIMIZER Smart IPG för terapeutiskt ultraljud kan skada produkten. Dessutom kan oväntad fokusering av ultraljudstrålen skada patienten.

Terapeutisk ultraljud kan användas förutsatt att implantatet befinner sig på långt avstånd från ultraljudsfältet och otvetydigt utanför fältet. Programmering av OPTIMIZER Smart IPG till Standby (OOO) (vänteläge) av försiktighetsskäl minskar risken för oönskade effekter. Patientens perifera puls ska övervakas under förfarandet. Korrekt funktion hos OPTIMIZER Smart IPG måste kontrolleras omedelbart efter behandlingen. Om det upptäcks att enheten har gått över till läget ”DOWN” (nedstängd) måste den återställas.

5.10 Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS)

TENS är generellt kontraindicerad för patienter med implanterade elektriska enheter. Högspänningsimpulsen som levereras till kroppen från TENS-enheten kan påverka funktionen hos OPTIMIZER Smart IPG.

Om en TENS-enhet trots detta används måste TENS-elektroderna anslutas så långt bort som möjligt från OPTIMIZER Smart IPG och dess elektroder. Dessutom ska TENS-elektroderna placeras så nära varandra som möjligt så att strömbanan begränsas. Patientens perifera puls ska övervakas noga medan TENS appliceras. Programmering av OPTIMIZER Smart IPG till Standby (OOO) (vänteläge) av försiktighetsskäl minskar risken för oönskade effekter.

5.11 Apparater i hemmet

Privata och kommersiella mikrovågsugnar påverkar inte funktionen hos OPTIMIZER Smart IPG, förutsatt att de är i gott skick och används så som avsett. Även mikrovågsenergi från en kraftigt defekt mikrovågsugn som direkt strålar på IPG:n skadar inte produkten; sensingfunktionen kan dock försämras, vilket kan påverka CCM™-signalleveransen.

Patienter med en implanterad OPTIMIZER Smart IPG bör dock uppmanas att inte använda eller komma i närheten av induktionsugnar, eftersom detta kan orsaka störningar.

Patienter med en implanterad OPTIMIZER Smart IPG bör varnas om att vissa elektriska rakapparater, eldrivna verktyg och elektriska tändsystem, inklusive de som finns i bensindrivna motorer, kan orsaka störningar. Patienter med en implanterad OPTIMIZER Smart IPG kan generellt använda bensindrivna motorer, förutsatt att skyddshuvar, höljen och andra avskärmande föremål inte har tagits av.

5.12 Stöldskyddssystem i affärer/säkerhetskontrollsystem på flygplatser

Vissa typer av stöldskyddssystem, som de som finns installerade vid ingångar/utgångar till butiker, bibliotek och andra lokaler, samt säkerhetssystem på flygplatser kan störa OPTIMIZER Smart IPG. Sådana störningar leder oftast till att CCM™-signalerna inhiberas. Patienterna ska uppmanas att gå igenom sådana system i normal takt, dvs. inte sakta ner när de passerar igenom. Innan patienterna går igenom säkerhetssystem på flygplatser ska de meddela säkerhetspersonalen att de har ett implantat och visa upp sitt implantat-ID-kort.

5.13 Industriella maskiner

Högspänningsledningar, elektriska svetsar och bågsvetsar, elektriska smältverk och kraftgenererande utrustning kan störa driften hos OPTIMIZER Smart IPG. Av detta skäl måste man beakta fältstyrkorna och moduleringsegenskaperna hos alla de elektromagnetiska fält som patienterna utsätts för på sina arbetsplatser eller på grund av sin livsstil. Patienterna måste varnas specifikt om dessa risker, eller så ska OPTIMIZER Smart IPG programmeras så att dess känslighet minimeras.

5.14 Sändande enheter

Kommunikationsutrustning som radio- och TV-sändare (inklusive amatörradiosändare, mikrovågsugnar och CB-radiosändare med effektförstärkare) såväl som radarsändare, kan störa driften hos OPTIMIZER Smart IPG. Av detta skäl måste man beakta fältstyrkorna och moduleringsegenskaperna hos alla de elektromagnetiska fält som patienterna utsätts för på sina arbetsplatser eller på grund av sin livsstil. Patienterna måste varnas specifikt om dessa risker, eller så ska OPTIMIZER Smart IPG programmeras så att dess känslighet minimeras.

5.15 Mobiltelefoner

Mobiltelefoner och andra trådlösa telefoner kan påverka driften hos OPTIMIZER Smart IPG. Dessa effekter kan orsakas av de radiofrekvenser som emitteras av telefonerna eller av telefonernas högtalarmagneter. Möjliga effekter inkluderar inhibering av eller olämplig leverans av CCM™-signaler om telefonen är mycket nära (inom 25 cm/10 tum) OPTIMIZER Smart IPG och tillhörande elektroder. På grund av det stora utbudet av mobiltelefoner och de signifikanta fysiologiska skillnaderna mellan patienter är det omöjligt att göra generellt tillämpliga rekommendationer.

Som en allmän riktlinje rekommenderas att patienter som har en OPTIMIZER Smart IPG implanterad och vill använda en mobiltelefon ska hålla telefonen mot örat på den kontralaterala sidan från implantatplatsen. Patienterna ska inte ha telefonen i en bröstficka eller på ett bälte som är närmare den implanterade IPG:n än 25 cm (10 tum), eftersom vissa telefoner utsänder signaler även när de inte används om de är påslagna.

Jämfört med mindre mobiltelefoner sänder portabla (i väska) mobiltelefoner och mobiltelefoner permanent installerade i bilar eller båtar generellt vid högre effektnivåer. För telefoner som sänder vid högre effektnivåer rekommenderas ett avstånd på minst 50 cm (20 tum) mellan antennen och den implanterade IPG:n.

6. MÖJLIGA BIVERKNINGAR

Exempel på komplikationer som kan uppstå till följd av det kirurgiska ingreppet anges nedan i ordning efter klinisk svårighetsgrad:

1. Dödsfall
2. Arytmier (brady- eller takyarytmier inklusive flimmer)
3. Stroke eller TIA (transitorisk ischemisk attack)
4. Respiratorisk insufficiens/andningssvikt
5. Perforation av höger förmak/höger kammare
6. Blödning
7. Infektion
8. Pleura- eller perikardutgjutning
9. Pneumothorax

Exempel på andra biverkningar som kan uppstå sekundärt till leverans av CCM™-signaler anges i tabellen nedan, i ordning efter klinisk svårighetsgrad:

1. Onormal hjärtfunktion
2. Supraventrikulära och ventrikulära takyarytmier
3. Supraventrikulära och ventrikulära bradyarytmier
4. Förvärrad hjärtsvikt
5. Myokardskada
6. Bröstsmärtor

7. IMPLANTATION AV ENHETEN

7.1 Allmänna överväganden

OPTIMIZER Smart IPG implanteras i allmänhet på höger sida i pectoralisområdet. Åtkomst via vena subclavia föredras framför åtkomst via vena axililaris eller cephalica eftersom två intrakardiella elektroder måste föras in. En valfri förmakselektrod kan placeras i höger hjärtöra (RAA). Två högerkammarelektroder läggs in för leverans av CCM™-signaler, den ena helst anteriort septalt och den andra posteriort septalt, cirka halvvägs mellan hjärtbasen och apex. Ett acceptabelt alternativ är att placera båda elektroderna anteriort septalt eller posteriort septalt, förutsatt att avståndet mellan elektroderna är minst 2 cm. Hos patienter som har en ICD måste det säkerställas att avståndet mellan CCM™-elektroderna och ICD-elektroderna är adekvat.

Varning! Placera elektroderna korrekt så att kompression av elektroderna mellan klavikeln och första revbenet, ”subclavian crush”, undviks. Patienterna måste övervakas noga efter implantationen.

Varning! Var försiktig vid placering av elektroderna så att svullnad vid steroidpluggen eller koagelbildning undviks, vilka skulle kunna förhindra tillbakadragning av skruven.

Varning! Det är viktigt att undvika långvarig manipulering av elektroderna och katetrarna i vensystemet, eftersom detta kan leda till ventrombos.

Varning! Under implantationen måste elektroderna och katetrarna manipuleras med extra stor försiktighet så att perforation av högerkammarväggen undviks. Ta röntgenbilder, utför ekokardiografi och avläs produkten efter implantationen för att detektera perforationer, även vid avsaknad av motsvarande symtom.

Varning! Var extremt försiktig vid införing av katetrar och elektroder i artärer och vener så att kärlskada och blödning undviks.

7.2 Öppning av sterila elektrodförpackningar

Inspektera elektrodförpackningarna visuellt innan de öppnas för implantation. Följ instruktionerna från tillverkaren av elektroden. Om inte elektrodtillverkaren anger annat, gå tillväga på följande sätt med varje steril förpackning:

- Öppna kartongen utanför det sterila fältet och ta ut den formpressade TYVEK/PET-brickan.
- Ta tag i fliken och dra av TYVEK-locket från den <u>yttre</u> formpressade PET-brickan, och undvik noga att vidröra den inre sterila förpackningen.
- Öppna den inre sterila blisterförpackningen med strikt steril metod och gör den tillgänglig för operationssköterskan. Den inre TYVEK/PET-behållaren kan tas upp från ytterbrickan med hjälp av en pincett, vid fördjupningen intill den formpressade fliken.
- Dra tillbaka det inre skyddet med start från dragfliken.
- Ta ut elektroden ur innerförpackningen och lägg den på en steril och luddfri yta.

7.3 Öppning av den sterila förpackningen med OPTIMIZER Smart IPG

OPTIMIZER Smart IPG levereras i en kartong som innehåller ett litteraturpaket och den sterila förpackningen steriliserad med etylenoxid. Den sterila förpackningen består av en yttre TYVEK/PET-blisterförpackning som innehåller en inre TYVEK/PET-blister-förpackning. Inspektera förpackningen visuellt <u>innan</u> den öppnas för implantation. Kontakta Impulse Dynamics representant om förpackningen eller förseglingen är skadad. Den inre blisterförpackningen innehåller:

- En (1) OPTIMIZER Smart IPG
- En (1) sexkant-momentnyckel nr 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- En (1) portplugg

Öppna kartongen utanför det sterila fältet och ta ut den formpressade TYVEK/ PET-insatsen. Öppna den sterila förpackningen på följande sätt:

- Starta vid fliken och dra tillbaka TYVEK-locket från den yttre formpressade PET-brickan, och undvik noga att vidröra den sterila innerförpackningen.
- Upprätthåll strikt steril teknik och gör den inre sterila blisterförpackningen tillgänglig för operationssköterskan. Den inre TYVEK/PET-behållaren kan tas upp från den yttre brickan med hjälp av en pincett som sticks in vid fördjupningen intill den formpressade fliken.
- Dra tillbaka det inre skyddet med start från fliken.
- Ta ut OPTIMIZER Smart IPG och tillbehören.

7.4 Bekräfta elektrodplacering

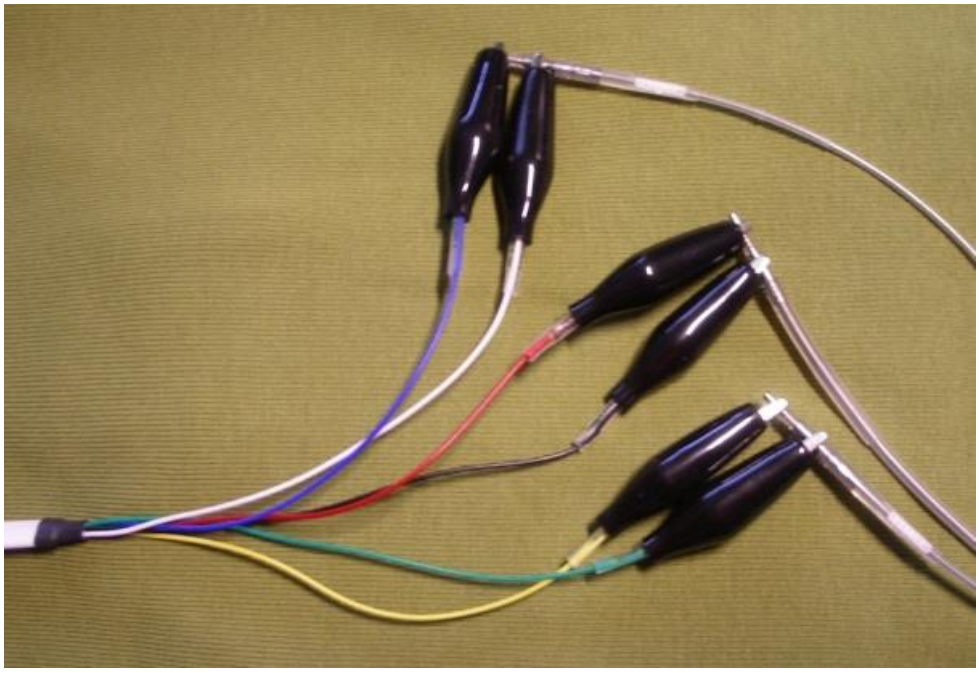
Obs! Telemetrihuvudet (Programmer Wand) till OMNI II Programmer-systemet (med OMNI Smart Software) är osterilt och kan inte steriliseras. Telemetrihuvudet måste placeras i ett sterilt skydd innan det kan föras in i det sterila fältet.

Placera telemetrihuvudet över IPG:n. Be personen som handhar Programmer (utanför det sterila fältet) att mäta elektrodimpedanserna och säkerställa att de är adekvata.

Obs! Varje signifikant avvikelse i elektrodimpedans vid en efterföljande kontroll kan vara tecken på elektroddislokation eller något annat problem som kräver ytterligare utredning.

7.4.1 Använda elektrodförlängningskabeln och OPTIMIZER-testenheten

- Öppna elektrodförlängningskabelns sterila förpackning med strikt steril teknik och gör den tillgänglig för operationssköterskan.
- Be operationssköterskan/en person i det sterila fältet att räcka över den grå LEMO-anslutningskontakten till den assisterande teknikern utanför det sterila fältet.
- LEMO-kontakten ska anslutas till OPTIMIZER-testenhetens IS-1-adapterkabel.
- En person i det sterila fältet ska ansluta elektrodförlängningskabelns krokodilklämmor till de implanterade elektroderna, enligt följande beskrivning:
    - Anslut elektroden som har implanterats såsom ”RV lead” (högerkammarelektrod) till krokodilklämman med RÖD (spets) och SVART (ring) färgmärkning.
    - Anslut elektroden som har implanterats såsom ”LS lead” (lokal sensingelektrod) till krokodilklämman med GUL (spets) och GRÖN (ring) färgmärkning.
    - Om en förmakselektrod ska användas, anslut elektroden som har implanterats såsom ”RA lead” (förmakselektrod) till krokodil-klämman med BLÅ (spets) och VIT (ring) färgmärkning.



Figur 3: Elektrodförlängningskabelns krokodilklämmor anslutna till elektroderna

- Den assisterande teknikern ska nu kunna avläsa OPTIMIZER-testenheten och se markörerna för båda två (alla tre) implanterade elektroderna.

Obs! Ett slutgiltigt beslut om vilken elektrod som ska utses till RV (högerkammarelektrod) eller LS (lokal sensing) ska baseras på vilken elektrod som först sensar den elektriska signalen från kammaren. RV (högerkammarelektroden) ska generellt detektera signalen från kammaren tidigare än LS (lokal sensing).

- Be personen som handhar Programmer (utanför det sterila fältet) att placera telemetrihuvudet över OPTIMIZER-testenheten och avläsa det.
- Mät elektrodsensingvärdena och kontrollera att de är adekvata.
- Justera sensingvärdena för varje elektrod tills en konsekvent detektion av kardiella elektriska signaler erhålls och starta sedan behandling för modulering av hjärtkontraktilitet med en reducerad amplitud på 5,0 V.
- Mät elektrodimpedanserna och kontrollera att de är inom förväntade värden.

Obs! Varje signifikant avvikelse i elektrodimpedans eller sensingvärden vid en efterföljande kontroll kan vara tecken på elektroddislokation eller något annat problem som kräver ytterligare utredning.

- Fråga patienten om han/hon känner av någonting när OPTIMIZER-testenheten tillför behandling för modulering av hjärtkontraktilitet. Om patienten inte upplever några sensationer, öka CCM™-amplituden till 7,5 V och upprepa sensationskontrollen.

- Om patienten upplever obehag eller någon annan typ av sensation, identifiera vilken elektrod som orsakar detta genom att inaktivera CCM™-leveransen till V-kanalen. Om detta inte får någon effekt, aktivera V-kanalen igen och inaktivera LS-kanalen. Om möjligt ska den elektrod som orsakar sensationerna flyttas så att behandling för modulering av hjärtkontraktilitet kan ges vid maximal amplitud.
- När elektroderna är placerade i rätt lägen kan elektrodförlängnings-kabeln kopplas bort från elektroderna. Säkra varje elektrod i sin respektive elektrodförankringshylsa. Rengör elektroden med steril fysiologisk koksaltlösning innan förankringshylsan fästs på elektroden. Säkra förankringshylsan med två icke-resorberbara ligaturer och dra åt försiktigt – **Dra inte åt för hårt**.

7.4.2 Utan användning av elektrodförlängningskabel

Obs! Telemetrihuvudet (Programmer Wand) till OMNI II Programmer-systemet (med OMNI Smart Software) är osterilt och kan inte steriliseras. Telemetrihuvudet måste placeras i ett sterilt skydd innan det kan föras in i det sterila fältet.

- Anslut de implanterade elektroderna till OPTIMIZER Smart IPG (se 7.5 för detaljerad information).
- Placera telemetrihuvudet över IPG:n.
- Be personen som handhar Programmer (utanför det sterila fältet) att utföra följande:
  - Mäta elektrodsensingvärdena och säkerställa att de är adekvata.
  - Justera sensingvärdena för varje elektrod tills en konsekvent detektion av kardiella elektriska signaler erhålls och starta sedan behandling för modulering av hjärtkontraktilitet med en reducerad amplitud på 5,0 V.
  - Mät elektrodimpedanserna och kontrollera att de är inom förväntade värden.

Obs! Varje signifikant avvikelse i elektrodimpedans eller sensingvärden vid en efterföljande kontroll kan vara tecken på elektroddislokation eller något annat problem som kräver ytterligare utredning.

- Fråga patienten om han/hon känner av någonting när OPTIMIZER-testenheten tillför behandling för modulering av hjärtkontraktilitet. Om patienten inte upplever några sensationer, öka CCM™-amplituden till 7,5 V och upprepa sensationskontrollen.
- Om patienten upplever obehag eller någon annan typ av sensation, identifiera vilken elektrod som orsakar detta genom att inaktivera CCM™-leveransen till V-kanalen. Om detta inte får någon effekt,

aktivera V-kanalen igen och inaktivera LS-kanalen. Om möjligt ska den elektrod som orsakar sensationerna flyttas så att behandling för modulering av hjärtkontraktilitet kan ges vid maximal amplitud.

- När elektroderna är på plats, säkra varje elektrod i sin respektive elektrodförankringshylsa. Rengör elektroden med steril fysiologisk koksaltlösning innan förankringshylsan fästs på elektroden. Säkra förankringshylsan med två icke-resorberbara ligaturer och dra åt försiktigt – **Dra inte åt för hårt**.

7.5 Ansluta de implanterade elektroderna till OPTIMIZER Smart IPG

Viktigt att tänka på:

- När fästskruvarna dras åt eller lossas, sätt alltid in spetsen på momentnyckeln helt och i linje med fästskruven. Sätt inte i momentnyckeln i fästskruven i en vinkel.
- Innan IS-1-BI-elektrodkontakterna sätts in, bekräfta visuellt att inga av fästskruvarna sticker in i IPG-huvudutrymmet (se diagrammet på IPG:n). Dra tillbaka alla fästskruvar som ses sticka ut förbi väggen och in i huvudutrymmet genom att skruva tillbaka dem med insexnyckeln i moturs riktning. Vrid fästskruven bara så mycket att dess spets inte längre befinner sig i huvudutrymmet. Skruva inte ut fästskruven helt ur terminalblocket.
- Andra föremål än de implanterbara elektrodkontakterna (eller portpluggen) får under inga omständigheter föras in i porten på IPG-anslutningsterminalen.

Obs! Förutsatt att kontakterna är korrekt installerade är kvarhållningskraften i terminalerna minst 10 N.

Rengör elektrodkontakterna med sterilt destillerat vatten (om koksaltlösning används, torka kontakterna torra med en kirurgisk kompress efteråt) och sätt in varje kontakt helt i respektive terminalkontakt på IPG:n. Observera att elektrodkontakternas hanändar förs in bortom respektive elektrodterminaler.

Obs! Innan fästskruvarna dras åt, säkerställ att kontaktstiftet på varje elektrod har förts in hela vägen i motsvarande kontaktterminal på OPTIMIZER Smart IPG.

Dra åt fästskruvarna med den sterila sexkant-momentnyckeln nr 2 som ingår i IPG-paketet. Vrid momentnyckeln medurs tills det hörs/känns ett tydligt klick. Denna funktion förhindrar att fästskruven dras åt för hårt. Dra försiktigt i dragavlastningen på varje elektrod för att säkerställa att elektroderna är säkert förankrade i terminalen. Dra till sist åt fästskruvarna så att kontakten mellan kontaktringarna och motsvarande delar på terminalblocket säkras.

Obs! Om en förmakselektrod inte ska användas med OPTIMIZER Smart IPG, sätt i portpluggen som medföljer i OPTIMIZER Smart IPG-paketet i porten ”A” på IPG:n och dra försiktigt åt endast ringfästskruven. Portpluggens utskjutande längd kan förkortas, men det rekommenderas att låta en längd på minst 1 cm sticka ut ur IPG:n för att möjliggöra framtida borttagning av portpluggen om det skulle bli nödvändigt att ansluta en förmakssensande elektrod.

Varning! Spetsfästskruven får INTE dras åt, eftersom detta kan medföra att portpluggen skadas!

Obs! Alternativt kan en kommersiellt tillgänglig bipolär IS-1-portplugg användas för att plugga igen förmaksporten på OPTIMIZER Smart IPG.

7.6 Dissektion av IPG- fickan

Trubbig dissektion direkt ovanpå fascian är den metod som föredras för att skapa fickan, som ska vara tillräckligt stor för att rymma IPG:n och eventuella slyngor av överflödig elektrod.

Obs! När fickan dissekeras, tänk på att för att laddning ska kunna ske får avståndet mellan laddningsplattan och OPTIMIZER Smart IPG inte överstiga 4 cm (1,5 tum).

7.7 Sätta in OPTIMIZER Smart IPG och sluta fickan

För in OPTIMIZER Smart IPG i den subkutana fickan. Även om OPTIMIZER Smart IPG teoretiskt sett kan avläsas och laddas i valfri position är den föredragna placeringen den där bokstäverna är vända framåt, vilket ger den bästa länken mellan laddningsspolen inuti huvudet och OPTIMIZER Mini Charger.

Rekommenderat maximalt implantatdjup för korrekt avläsning och laddning av enheten är max 2,5 cm. Rulla upp eventuell överflödig elektrod och placera dessa rullar runt IPG:n eller i fickan inferiort om enheten. Säkerställ att elektroderna endast bildar en mjuk kurva där de kommer ut ur IPG:ns kontaktterminal och att de inte utsätts för dragning eller påfrestning. Säkra IPG:n i fascian med icke-resorberbar sutur och slut fickan.

Röntgenbilder ska tas efter implantation av enheten för att utesluta pneumothorax, även om inga symtom föreligger. Dessutom ska korrekt funktion hos enheten verifieras genom avläsning av enheten, vilket även kan detektera elektroddislokation. Därefter bör patienterna erhålla sedvanlig postoperativ vård under minst 24 timmar före utskrivning. Användning av narkotikaklassade medel för smärtlindring bör minimeras.

Kommentar: Om patienten även har en ICD implanterad bör samtidig testning av interaktion mellan enheterna utföras (se bilaga III).

8. EXPLANTATION/BYTE AV ENHETEN

Särskild försiktighet ska iakttas när IPG-fickan öppnas så att elektroderna som är implanterade med OPTIMIZER Smart IPG inte skadas. När IPG:n har lyfts ut ur fickan kan fästskruvarna lossas med en steril insexnyckel nr 2. Håll IPG:n i ena handen och fatta tag i varje silikon-elektrodkontakt mellan tummen och pekfingret. Dra ut elektrodkontakterna ur terminalen med ett försiktigt och stadigt drag. Dragningen kan underlättas genom att man fattar tag i kontakterna med en steril kompress. Man får aldrig dra i själva elektroden, eftersom detta kan skada elektroden så att den upphör att fungera.

Obs!

- När en fästskruv dras åt eller lossas ska spetsen på momentnyckeln alltid sättas in helt i och i linje med fästskruven. Sätt inte i momentnyckeln i fästskruven i en vinkel.
- Innan IS-1-BI-elektrodkontakterna sätts in, bekräfta visuellt att ingen av fästskruvarna sticker ut i IPG-huvudutrymmet. Dra tillbaka varje fästskruv som ses sticka ut förbi väggen och in i huvudutrymmet genom att skruva tillbaka den med insexnyckeln i moturs riktning. Vrid fästskruven bara så mycket att dess spets inte längre befinner sig i huvudutrymmet. Skruva inte ut fästskruven helt ur terminalblocket.

Rengör elektrodkontakterna med sterilt destillerat vatten (om koksaltlösning används, torka kontakterna torra med en kirurgisk kompress efteråt) och sätt in varje kontakt helt i respektive terminalkontakt på OPTIMIZER Smart IPG. Observera att spetsarna på elektrodkontakterna förs in förbi respektive elektrodspetsterminaler. Dra åt fästskruvarna med den sterila momentnyckeln nr 2 som ingår i OPTIMIZER Smart-paketet. Vrid insexnyckeln medurs tills du tydligt hör och känner klicket från mekanismen som hindrar att fästskruven dras åt för hårt. Dra försiktigt i dragavlastningen på varje elektrod för att säkerställa att elektroderna är säkert förankrade i terminalen. Dra till sist åt fästskruvarna så att kontakten mellan kontaktringarna och motsvarande delar på terminalblocket säkras.

Var noga med att visuellt bekräfta att elektrodisoleringen är intakt när en OPTIMIZER Smart IPG byts ut. I detta läge ska impedanserna och sensingtrösklarna också bedömas med en pacemaker-specifik analysator (PSA).

Om OPTIMIZER Smart IPG explanteras och inte byts ut mot en ny måste de kvarvarande implanterade elektroderna tillslutas efter att de kopplas bort från IPG:n.

Alla explanterade OPTIMIZER Smart IPG:er bör returneras till Impulse Dynamics för testning och analys, vilket kan ge värdefull information om hur produktens kvalitet och tillförlitlighet kan förbättras ytterligare.

Varning! OPTIMIZER Smart IPG får aldrig förbrännas. IPG:n måste explanteras innan en avliden patient kremeras.

Varning! Implanterbara delar som har varit implanterade i en annan patient får inte återanvändas.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKTIONER OCH PROGRAMMERINGSALTERNATIV

9.1 Funktionslägen

Den implanterbara OPTIMIZER Smart IPG har tre funktionslägen:

- Standby (OOO) (vänteläge): Enheten är i vänteläge; inga händelser sensas och inga CCM™-pulståg levereras.
- Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM-läge): Enheten sensar förmaks-, kammar- och lokala sensinghändelser och kan leverera CCM™-signaler.
- Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM-läge): Enheten sensar kammar- och lokala sensinghändelser och kan leverera CCM™-signaler utan behov av att detektera sensinghändelser i förmaket.

9.2 CCM Off-tillstånd (CCM av)

Under vissa förhållanden som anges nedan försätts OPTIMIZER Smart IPG i ett särskilt ”Off”-tillstånd (av):

- **Permanent Off** (permanent inaktiverad): I detta tillstånd levererar OPTIMIZER Smart IPG inga CCM™-signaler, men sensar och klassificerar hjärthändelser. Detta tillstånd kan endast ändras genom användning av OMNI Smart Programmer-applikationen för att omprogrammera OPTIMIZER Smart IPG under överinseende av en läkare. Patienten eller en läkare kan försätta OPTIMIZER Smart IPG i tillståndet **Permanent Off** (permanent inaktiverad), genom att placera en magnet över det ställe där OPTIMIZER Smart IPG är implanterad och hålla den nära enheten under minst två hjärtcykler (2–3 sekunder).

  Obs! Tillståndet **Permanent Off** (permanent inaktiverad) bibehålls även efter att magneten har avlägsnats från implantationsstället.

- **DOWN** (nedstängd): I detta tillstånd levererar OPTIMIZER Smart IPG inga CCM™-signaler och sensar inga hjärthändelser. Detta tillstånd kan endast avhjälpas genom att återställa OPTIMIZER Smart IPG med användning av OMNI Smart Programmer-applikationen under överinseende av läkare. I den osannolika händelse att systemets logikkretsar inte fungerar som de ska försätts OPTIMIZER Smart IPG automatiskt i tillståndet ”**DOWN**” (nedstängd).

9.3 A/V-sensing

Via elektroder som implanteras i hjärtat kan OPTIMIZER Smart IPG sensa, detektera och analysera aktivitet i form av elektriska signaler som genereras av hjärtat, såsom de aktionspotentialer som genereras vid depolarisering under hjärtcykeln. Kontrollern och signalgenereringskretsen i OPTIMIZER Smart IPG är programmerade för att ta emot signalerna som detekteras av elektroderna och sensingkretsen och, baserat på den detekterade signalen, analysera dess egenskaper (inklusive t.ex. magnitud och timing), och fastställa om och i så fall när CCM™-signalen ska levereras.

Obs! Förmaksparameterinställningarna (A) är endast aktiva när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

9.3.1 A/V-sensingelektroder

Händelser i högerhjärtat detekteras via två sensingelektroder:

- **A lead** (A-elektrod): elektrod positionerad i höger förmak (A)
- **V lead** (V-elektrod): elektrod positionerad i höger kammare (V)

9.3.2 A/V-sensingparametrar

A- och V-polaritet och -sensitivitet är de parametrar som avgör hur händelser i högerhjärtat sensas.

- **Sensitivity** (sensitivitet): Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan förmakssensitiviteten ställas in på ett av 13 värden mellan 0,1 mV och 5,0 mV, och kammarsensitiviteten kan ställas in på ett av 18 värden mellan 0,1 mV och 10,0 mV.

Obs! När OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM) är lägsta tillåtna inställning för kammarsensitivitet 1,0 mV.

- **Polarity** (polaritet): OPTIMIZER Smart IPG har följande alternativ för konfigurering av A- och V-sensing:
  - **Bipolar** (bipolär): Signalen mellan ”elektrodspetsen” (distal elektrod) och ”ringen” (proximal elektrod) i en bipolär elektrod sensas.
  - **Unipolar** (unipolär): Signalen mellan elektrodspetsen (distal elektrod) och höljet på OPTIMIZER Smart IPG sensas.

9.3.3 Refraktärperiod

Refraktärperioden är tidsintervallet då OPTIMIZER Smart IPG inte detekterar några inkommande händelser. Refraktärperioden avser sensing i högerhjärtat:

- **Refractory** (refraktär): Signaler som sensas inom denna period efter en förmaks- eller kammarhändelse registreras inte som förmaks- eller kammarhändelser. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan A/V-refraktärperioden ställas in på värden mellan 148 ms och 453 ms, i steg om 8 ms.

9.4 Alternativ för leverans av CCM™

Den implanterbara OPTIMIZER Smart IPG har tre alternativ för leverans av CCM™:

- **CCM OFF** (CCM AV): Ingen leverans av CCM™-signaler
- **Timed** (tidsinställd): Enheten är programmerad för att leverera behandling för modulering av hjärtkontraktilitet inom tidsperioden mellan starttid (standard: 0:00) och sluttid (standard: 23:59) under den duration som specificeras av ON Time (tid på) (standard: 1 timme) och med paus under den tidsperiod som specificeras av OFF Time (tid av) (standard: 2 timmar och 25 minuter). Standardinställning för leverans av behandling för modulering av hjärtkontraktilitet är 7 timmar per dag.

  Obs! En ON-fas (PÅ) startas efter varje laddning. Timern återupptar det normala programmet vid nästa midnatt.
- **Continuous** (kontinuerlig): Kontinuerlig leverans av CCM™-signaler (endast för testningsändamål)

9.5 Leverans av CCM™-signaler

I detta avsnitt beskrivs hur den implanterbara OPTIMIZER Smart IPG levererar CCM™-signaler till hjärtat.

9.5.1 Kanaler

CCM™-signaler kan antingen levereras via en av följande kanaler eller via en kombination av dessa kanaler:

- **V lead** (V-elektrod)
- **LS lead** (lokal sensingelektrod)

9.5.2 CCM™-signalparametrar

CCM™-signalen är ett pulståg som består av ett programmerbart antal konsekutiva pulser, var och en med två faser av motsatt polaritet och med programmerbar duration.

- **Number of Pulses** (antal pulser): Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan antalet pulser ställas in på 1, 2 eller 3.
- **Delay** (fördröjning): Leveransen av CCM™-signalen triggas av den lokala sensinghändelsen. Fördröjningsparametern (kopplingsintervallet) är tidsintervallet mellan starten på den lokalt sensade triggerhändelsen och starten på CCM™-pulstågsleveransen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan fördröjningsparametern ställas in på värden mellan 3 ms och 140 ms, i steg om 1 ms.

  Obs! När OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM) är högsta tillåtna inställning för denna parameter 45 ms.
- **Amplitude** (amplitud): Detta är CCM™-signalens initiala spänning. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan amplituden ställas in på värden mellan 4,0 V och 7,5 V, i steg om 0,5 V.
- **Phase Duration** (fasduration): Fasdurationen för pulserna i CCM™-signalen kan programmeras med OMNI Smart Programmer-applikationen till ett av 4 möjliga värden mellan 5,14 ms och 6,60 ms. Durationen för båda faserna ställs automatiskt in på identiska värden.
- **Phase Polarity** (faspolaritet): Faspolariteten hos pulserna i CCM™-signalen kan programmeras med OMNI Smart Programmer-applikationen till ”Positive” (positiv) eller ”Negative” (negativ). När polariteten för PHASE 1 (fas 1) ställs in på ett värde ställs polariteten för PHASE 2 (fas 2) automatiskt in på det motsatta värdet.

9.5.3 Utjämnande fas

Leveransen av varje CCM™-pulståg avslutas med en utjämnande fas som utjämnar eventuell kvarvarande polarisering vid elektrod/vävnadsgränssnittet. Utjämningen åstadkommes genom att kanalerna som används för att leverera CCM™-signalen kortsluts under en period på 40 ms.

9.5.4 Parameterinteraktion

För att undvika detektion av falska händelser måste CCM™-signalen levereras helt inom refraktärperioderna för höger förmak och höger kammare. Innan dessa refraktärperioder är till ända aktiveras ett 86 ms långt brusfönster för detektion av externa störningar. Leveransen av CCM™-signalen måste därför vara avslutad innan brusfönstret aktiveras. Detta åstadkommes genom följande begränsning:

- *Summan av värdena Alert Start (varningsstart), Alert Width (varningsbredd), CCM Delay (CCM-fördröjning) och CCM Train Total Duration (CCM-pulstågets totala duration) måste vara mindre än det*

lägsta av följande två värden: refraktärperioden för höger förmak, refraktärperioden för höger kammare minus 86 ms.

Om V-kanalen används för leverans av CCM™-signalen måste utjämningsfasen också vara avslutad innan brusfönstret aktiveras. Detta kan garanteras genom följande begränsning:

- *Om V-kanalen används för leverans av CCM™-signalen måste summan av värdena Alert Start (varningsstart), Alert Width (varningsbredd), CCM Delay (CCM-fördröjning), CCM™ Train Total Duration (CCM™-pulstågets totala duration) och Balancing Phase (utjämningsfas) (40 ms) vara mindre än det lägsta av följande två värden: refraktärperioden för höger förmak, refraktärperioden för höger kammare minus 86 ms.*

Tiden Alert Start (varningsstart) är relaterad till högerkammarhändelsen. Om värdet för Alert Start (varningsstart) är negativt och om en lokal sensinghändelse detekteras under AV-intervallet måste en högerkammarhändelse inträffa och detekteras innan enheten kan avgöra om händelsen hamnade innanför varningsfönstret. Detta betyder att OPTIMIZER Smart IPG inte kan leverera en CCM™-signal före högerkammarhändelsen. Detta säkerställs genom följande begränsning:

- *Summan av Alert Start (varningsstart) och CCM Delay (CCM-fördröjning) måste vara lika med eller större än 3 ms*

9.6 Parametrar för CCM™-inhibering

Genom att analysera förloppet av sensade hjärthändelser baserat på deras ordningsföljd och hur de infaller i tiden ”bestämmer” OPTIMIZER Smart IPG för varje hjärtaktion om CCM™-signaler ska levereras eller ej.

9.6.1 Antal slag för CCM™-inhibering

För den period där leveransen av CCM™-signalen är inhiberad kan man programmera antalet slag för vilka CCM™-signalleveransen ska fortsätta att vara inhiberad efter den initiala inhiberande händelsen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan det totala antalet inhiberade slag ställas in på ett valfritt värde mellan 1 och 16. Detta innebär att CCM™-leveransen kan inhiberas med från inget till 15 ytterligare slag utöver det slag som lett till den initiala inhiberande händelsen.

Lägg märke till att detta antal inhiberade slag gäller för den senaste händelsen som lett till inhibering av signalen, dvs. ett nytt inhiberande tillstånd som inträffar under en period där CCM™-signalleveransen redan är inhiberad medför att en ny inhiberingsperiod inleds.

9.6.2 Tillstånd som orsakar inhibering

Följande händelser sensas och detekteras av OPTIMIZER Smart IPG när den är i tillståndet **Active** (aktiv). Dessa händelser införs också i det statistiska datasetet och avser sända markörhändelser. När leverans av CCM™-pulståg är påslagen inhiberar sådana händelser CCM™-signalleveransen.

- **Short AV** (kort AV-intervall): Intervaller mellan en förmaks- och en kammarhändelse betraktas som ”Short AV” (kort AV-intervall) om de underskrider ett inprogrammerat tröskelvärde. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan tröskelvärdet för Short AV ställas in på ett av 49 möjliga värden mellan 23 ms och 398 ms. CCM™-signalleveransen *inhiberas alltid* om ett Short AV-tillstånd detekteras.

  Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

- **Long AV** (långt AV-intervall): Intervaller mellan en förmaks- och en kammarhändelse betraktas som ”Long AV” (långt AV-intervall) om de överskrider ett inprogrammerat tröskelvärde. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan tröskelvärdet för Long AV (långt AV-intervall) ställas in på ett av 49 möjliga värden mellan 23 ms och 398 ms. CCM™-signalleveransen *inhiberas alltid* om ett Long AV-tillstånd detekteras.

  Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

- **Atrial Tachycardia** (förmakstakykardi): Varje förmaksfrekvens som överskrider ett visst tröskelvärde betraktas som förmakstakykardi. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan tröskelvärdet för förmakstakykardi ställas in på ett av 51 möjliga värden mellan 62 slag/min och 179 slag/min. CCM™-signalleveransen *inhiberas alltid* när förmakstakykardi detekteras.

  Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

- **Premature Ventricular Contractions (PVC)** (ventrikulära extraslag (VES)): En sensad högerkammarhändelse betraktas som ett VES om den föregåtts av en annan högerkammarhändelse utan en mellanliggande sensad förmakshändelse. CCM™-signalleveransen *inhiberas varje gång* ett VES-tillstånd detekteras.

  Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

- **LS Out of Alert** (LS-händelse utanför varningsfönstret): En lokalt sensad händelse som detekteras efter slutet på Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) triggar ett LS Out of Alert-tillstånd (LS-händelse utanför varningsfönstret). Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) är det tidsintervall under vilket starten på giltiga LS-händelser triggar CCM™-signalleverans. Hur detta programmeras beskrivs i avsnitt 9.8.1.

- **Ventricular Tachycardia (VT)** (ventrikeltakykardi (VT)): Varje kammar-frekvens som överskrider ett visst tröskelvärde betraktas som ventrikeltakykardi. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan

tröskelvärdet för ventrikeltakykardi ställas in på ett av 19 möjliga värden mellan 62 slag/min och 110 slag/min. CCM™-signalleveransen *inhiberas alltid* när ventrikeltakykardi detekteras.

Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM).

- **Atrial and ventricular noise** (supraventrikulärt och ventrikulärt brus): Trots de olika metoder för att detektera och filtrera brussignaler som finns implementerade i OPTIMIZER Smart IPG kan brus från kraftfulla elektromagnetiska källor (t.ex. från bärbara telefoner, radiosändare etc.) samt brus från fysiologiska händelser (t.ex. myopotentialer etc.) störa detektionen av hjärthändelser.

  Varje gång signaler med högre frekvens (högre än 11,6 Hz) detekteras i förmaks- eller kammarkanalen antar styrlogiken i OPTIMIZER Smart IPG att brus föreligger och deklarerar ett A/V-brustillstånd. CCM™-signalleveransen *inhiberas alltid* när förmaks- eller kammarbrus detekteras.

9.7 Local Sensing (lokal sensing)

Kammarmyokardiets lokala elektriska aktivitet detekteras via den lokala sensingelektroden (LS). LS-kanalens sensitivitet kan ställas in med OMNI Smart Programmer-applikationen på ett av 18 möjliga värden mellan 0,1 mV och 10.0 mV.

Obs! När OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM) är lägsta tillåtna inställning för denna parameter 1,0 mV.

9.8 CCM™-triggning baserad på lokalt sensade händelser

Leveransen av CCM™-pulstågen är synkroniserad med myokardiets inneboende elektriska aktivitet i den lokala sensingelektrodens närhet (LS). LS-kanalen är konfigurerad för att sensa den elektriska aktiviteten i ett litet, lokaliserat område i hjärtat (nära LS-elektrodens fixationsställe). Som svar på denna sensade aktivitet utvärderar OPTIMIZER Smart IPG den myokardiella elektriska signalen för att avgöra om den uppfyller kriterierna som definieras av uppsättningen LS-parametervärden som har programmerats in i enheten. Om kriterierna uppfylls levererar enheten stimulering med CCM™. Timingen för signalen som detekteras via LS-kanalen i hjärtcykeln, i synnerhet vad gäller R-taggen, är huvudkriteriet för huruvida OPTIMIZER Smart IPG ska klassificera cykeln som normal eller onormal. CCM™-signaler *levereras inte* under cykler som klassificeras som onormala.

Förutsatt att CCM™-signalleveransen inte inhiberas på grund av detektion av en lokal sensinghändelse som är oförenlig med varningsfönstret kan OPTIMIZER Smart IPG leverera CCM™-pulser till tusentals hjärtslag under en dag. Den kan t.ex. leverera CCM™ till flera tusen slag av 50 000 konsekutiva slag.

9.8.1 Local Sense Alert Window (varningsfönster för lokalt sensad händelse)

När den interna logiken i enheten detekterar ventrikulära händelser motsvarande hjärtcykler som inte klassificeras som onormala på grund av brus, förmakstakykardi eller misstänkta VES öppnas ett Local Sense Alert Window

(varningsfönster för lokalt sensad händelse). Varningsfönstret för lokalt sensad händelse kan befinna sig inom AV-intervallet, inom VA-intervallet eller delvis inom AV- och delvis inom VA-intervallet.

Den första händelse som detekteras inom fönstret triggar CCM™-signalleverans.

Giltiga lokalt sensade händelser detekterade utanför varningsfönstret betraktas som VES och inhiberar CCM™-signalleveransen under ett programmerbart antal cykler. Inhiberande lokalt sensade händelser kan detekteras även mellan en triggande lokalt sensad händelse och starten på motsvarande CCM™-signal, som i detta fall inte kommer att levereras.

Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) är det tidsintervall under vilket starten på giltiga LS-händelser används för att trigga CCM™-signalleverans.

Fönstrets position i tiden bestäms av två programmerbara parametrar:

- **Alert Start** (varningsstart): Börjar med högerkammarhändelsen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan Alert Start (varningsstart) ställas in på värden mellan -100 ms och 100 ms, i steg om 2 ms. Notera att varningsfönstret startar innanför AV-intervallet om detta värde är negativt.
- **Alert Width** (varningsfönstrets bredd): Detsamma som varningsfönstrets duration. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan Alert Width (varningsfönstrets bredd) ställas in på värden mellan 1 ms och 40 ms, i steg om 1 ms. Om summan av **Alert Start** och **Alert Width** är negativ avslutas varningsfönstret innanför AV-intervallet.

  Obs! När OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM) är högsta tillåtna inställning för denna parameter 30 ms.

Starten på den första händelse som detekteras inom detta fönster används för att trigga CCM™-signalleverans. När en händelse detekteras stängs Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) omedelbart. Varje lokalt sensad händelse som detekteras efter att fönstret stängts anses ligga utanför varningsfönstret och medför ett **LS Out of Alert Status** (tillstånd med LS-händelse utanför varningsfönstret).

Om en lokalt sensad händelse detekteras utanför varningsfönstret *inhiberas alltid* CCM™-signalleveransen.

9.8.2 Refraktärperioder för lokalt sensad händelse

Med undantag för händelser som inträffar under refraktärperioderna för lokalt sensad händelse betraktas varje händelse som detekteras via LS-kanalen som en giltig lokalt sensad händelse.

Refraktärperioderna för lokalt sensad händelse inkluderar:

- **Pre A Refractory Period** (refraktärperiod före A): Slutar med förmakshändelsen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan durationen ställas in på värden mellan 0 ms och 55 ms, i steg om 5 ms.

Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

- **Post A Refractory Period** (refraktärperiod efter A): Börjar med förmakshändelsen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan durationen ställas in på värden mellan 0 ms och 55 ms, i steg om 5 ms.

  Obs! Denna parameter är endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

- **Pre V Refractory Period** (refraktärperiod före V): Slutar med kammarhändelsen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan durationen ställas in på värden mellan 0 ms och 55 ms, i steg om 5 ms.
- **Post V Refractory Period** (refraktärperiod efter V): Börjar med kammarhändelsen. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan durationen ställas in på värden mellan 0 ms och 39 ms, i steg om 1 ms.
- **Post LS Refractory Period** (refraktärperiod efter LS): Börjar med en giltig LS-händelse. Med OMNI Smart Programmer-applikationen kan durationen ställas in på ett av 56 möjliga värden mellan 15 ms och 250 ms.
- **Post CCM™ Refractory Period** (refraktärperiod efter CCM™): Börjar med starten på CCM™-pulståget och slutar samtidigt med slutet på refraktärperioden för höger kammare (**Right V Refractory Period**).

9.8.3 Kommentarer

Om de pre- och post-ventrikulära LS-refraktärperioderna befinner sig innanför Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) (dvs. om Alert Start (varningsstart) är negativ och summan av Alert Start och Alert Width (varningsfönstrets bredd) är längre än den post-ventrikulära refraktärperioden) kommer endast lokalt sensade händelser som hamnar innanför varningsfönstret och utanför de ventrikulära LS-refraktärperioderna att trigga CCM™ -signalleverans.

Om en lokalt sensad händelse detekteras efter att fönstret stängts och före start av CCM™-pulstågsleveransen anses den nya händelsen vara utanför varningsfönstret och CCM™-signalleveransen inhiberas.

I läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM) kan Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) inte starta före förmakshändelsen. Om Alert Start (varningsstart) inträffar före slutet på post-förmaksrefraktärperioden (varningsstart är negativ och AV-intervallet minus post-förmaksrefraktärperioden är mindre än det absoluta värdet för varningsstart) startar Local Sense Alert Window (varningsfönstret för lokalt sensad händelse) därför i slutet av post-förmaksrefraktärperioden.

9.8.4 Parameterinteraktion

Lokalt sensade signaler ignoreras under refraktärperioderna för lokalt sensade händelser. OMNI Smart Programmer-applikationen tillåter därför inte att *varningsfönstret startar eller slutar innanför den pre- och/eller post-ventrikulära refraktärperioden.*

10. SERVICE OCH GARANTI

Impulse Dynamics har professionell teknisk jourpersonal som kan hjälpa till i akuta situationer, dygnet runt. Kontakta närmaste representant för Impulse Dynamics om ni behöver hjälp.

10.1 Information om begränsad garanti

Impulse Dynamics garanterar att alla IPG (inklusive fast programvara och programvara) kommer att vara fria från defekter i utförande och material under en period av 24 månader efter den ursprungliga implantationen av IPG, såvida inte en längre period krävs enligt gällande lag (”garantiperioden”).

Om det förefaller som om en IPG eller en del därav är defekt vad gäller utförande eller material, eller inte uppfyller tillämpliga specifikationer, ska Impulse Dynamics antingen ersätta defekta eller icke-överensstämmande implanterbara komponenter eller reparera eller byta ut defekta eller icke-överensstämmande icke-implanterbara komponenter. Garantiperioden för en utbytt eller reparerad IPG ska utgöras av den återstående tiden för den ursprungliga garantiperioden eller nio månader från leveransen av den reparerade eller utbytta IPG:n, beroende på vilken som är längst.

Enligt denna garanti är Impulse Dynamics inte ansvarigt om tester och analyser visar att den påstådda defekten eller bristande överensstämmelsen hos IPG:n inte föreligger eller har orsakats av felaktig användning, försummelse, felaktig implantation eller uppföljning, obehöriga reparationsförsök av användaren, eller beror på olyckshändelse, brand, blixtnedslag eller andra faror.

10.2 Obligatorisk batteriladdning

Det uppladdningsbara batteriet i OPTIMIZER Smart IPG är utformat för att ge optimala prestanda förutsatt att det laddas upp helt varje vecka. Även om det kan accepteras att låta det gå mer än en vecka mellan fullständiga uppladdningar om det inträffar sällan, så är regelbundna uppladdningar varje vecka obligatoriska för att förhindra att batteriet försämras, vilket i slutänden skulle förkorta enhetens livslängd.

BILAGA I

För att underlätta för användaren ger följande översikt en kort och koncis sammanfattning av egenskaperna hos OPTIMIZER Smart IPG. Vissa dessa uppgifter beskrivs även i texten i handboken.

Fysikaliska egenskaper

Modell	OPTIMIZER Smart IPG
Höjd (mm)	69,4 ± 2,0
Bredd (mm)	47,5 ± 0,5
Tjocklek (mm)	11,5 ± 0,5
Volym (cm^3)	30,5 ± 0,5
Vikt (g)	46 ± 3,0
Metalldosans exponerade yta (cm^2)	58,1
Röntgentät ID	**ID OS y**[1]
Material i kontakt med human vävnad	Titan Epoxiharts Silikongummi
Elektrodkontakter	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]Tillverkarkoden står för Impulse Dynamics; modell-ID-koden för OPTIMIZER är ”OS”; y motsvarar årskoden: A för 2015, B för 2016, C för 2017, D för 2018 etc.…

Batteri

Modell och IEC-typ	QL02001, uppladdningsbart
Tillverkare	Quallion
Kemisk beståndsdel	Litiumjon
Indikator för svagt batteri	3,3 V
Batteriets livstid	> 15 år[1]
Ungefärlig kapacitet efter uppladdning tills indikation om svagt batteri	200 mAh

[1]Byte är indicerat när IPG:n inte längre kan upprätthålla CCM-behandling i en hel vecka vid rutinmässig uppladdning en gång i veckan.

Strömförbrukning

Läge	Ström
OOO	Mindre än 40 µA
ODO-LS - CCM OFF (AV)	Mindre än 45 µA
ODO-LS - CCM ON (PÅ)	Mindre än 1200 µA[1]

[1]Strömförbrukningen hos OPTIMIZER Smart IPG är i hög grad beroende av den energi som levereras via CCM™-pulståget.

Säkert läge

Läge	Beskrivning
Läget DOWN (nedstängd)	När enheten påträffar tillstånd som betraktas som ett resultat av en felaktig krets eller programvara går den över till läget DOWN (avstängd). I läget DOWN är enheten helt nedstängd; CCM™-signaler levereras inte och hjärthändelser sensas inte. För att avbryta detta läge måste enheten återställas under överinseende av läkare.

Programmerbara parametrar

FUNKTIONSLÄGEN

Läge	Egenskaper
OOO	Standby-läge (vänteläge): inga händelser sensas och inga CCM™-pulståg levereras.
ODO-LS-CCM	Aktivt läge där enheten sensar förmaks-, kammar- och lokala sensinghändelser och kan leverera CCM™-signaler.
OVO-LS-CCM	Aktivt läge där enheten sensar kammar- och lokala sensinghändelser och kan leverera CCM™-signaler utan behov av att detektera sensinghändelser i förmaket.

A/V-SENSINGPARAMETRAR

Parameterbeteckning	Värden
Atrium sense amplifier sensitivity (förstärkarens sensitivitet för förmakssensing)	13 möjliga mellan 0,1 mV och 5,0 mV[1]
Ventricle sense amplifier sensitivity (förstärkarens sensitivitet för kammarsensing)	18 möjliga mellan 0,1 mV och 10,0 mV
Atrium sense polarity[1] (polaritet för förmakssensing)	Unipolär, bipolär
Ventricle sense polarity (polaritet för kammarsensing)	Unipolär, bipolär

A/V-SENSINGPARAMETRAR

Atrium refractory period[1] (förmaksrefraktärperiod)	Mellan 148 ms och 453 ms i steg om 8 ms
Ventricle refractory period (kammarrefraktärperiod)	Mellan 148 ms och 453 ms i steg om 8 ms

[1]: Endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

PARAMETRAR FÖR CCM™-PULSTÅG

Parameterbeteckning	**Värden**	
CCM Mode (CCM-läge)	CCM OFF (CCM avstängd)	Inget pulståg aktiveras
	Timed (tidsinställd)	Definieras av de parametervärden som inprogrammerats under fliken CCM Scheduling (CCM-tidsinställning).
	Continuous (kontinuerlig)	Pulståget är aktiverat för en hel dag.
Number of Pulses (antal pulser)	1, 2 eller 3	
CCM™ Train Delay (fördröjning av CCM™-pulståg)	Mellan 3 ms och 140 ms i steg om 1 ms	
CCM™ Pulse Amplitude (CCM™-pulsamplitud)	Mellan 4,0 V och 7,5 V i steg om 0,5 V	
CCM™ Delivery Channels (kanaler för CCM™-leverans)	LS och/eller V	
Phase 1 Duration (fas 1-duration)	4 möjliga mellan 5,14 ms och 6,60 ms	
Phase 1 Polarity (fas 1-polaritet)	”Positive” eller ”Negative”	

PARAMETRAR FÖR CCM™-INHIBERING

Parameterbeteckning	**Värden**
Count (antal)	Mellan 1 och 16 i steg om 1
Short AV[1] (kort AV-intervall)	49 möjliga mellan 23 ms och 398 ms
Long AV[1] (långt AV-intervall)	49 möjliga mellan 23 ms och 398 ms
Atrial Tachycardia Rate[1] (förmakstakykardifrekvens)	51 möjliga mellan 62 slag/min och 179 slag/min
Ventricular Tachycardia Rate[2] (ventrikeltakykardifrekvens)	19 möjliga mellan 62 slag/min och 110 slag/min

[1]: Endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).
[2]: Endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active OVO-LS-CCM (aktivt OVO-LS-CCM).

PARAMETRAR FÖR LOKAL SENSING

Parameterbeteckning	Värden
Local Sense Sensitivity (sensitivitet för lokal sensing)	18 möjliga mellan 0,1 mV och 10,0 mV
Local Sense Alert Start (varningsstart för lokalt sensad händelse)	Mellan −100 ms och 100 ms i steg om 2 ms
Local Sense Alert Width (varningsbredd för lokalt sensad händelse)	Mellan 1 ms och 40 ms i steg om 1 ms
Local Sense Pre-Atrial refractory period (pre-förmaksrefraktärperiod för lokalt sensad händelse)[1]	Mellan 0 ms och 55 ms i steg om 5 ms
Local Sense Post-Atrial refractory period (post-förmaksrefraktärperiod för lokalt sensad händelse)[1]	Mellan 0 ms och 55 ms i steg om 5 ms
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (pre-ventrikulär refraktärperiod för lokalt sensad händelse)	Mellan 0 ms och 55 ms i steg om 5 ms
Local Sense Post-Ventricular refractory period (post-ventrikulär refraktärperiod för lokalt sensad händelse)	Mellan 0 ms och 39 ms i steg om 1 ms
Local Sense Post-LS refractory period (post-LS refraktärperiod för lokalt sensad händelse)	Mellan 15 ms och 25 ms i steg om 1 ms, och mellan 25 ms och 250 ms i steg om 5 ms

[1]: Endast aktiv när OPTIMIZER Smart IPG är i läget Active ODO-LS-CCM (aktivt ODO-LS-CCM).

Fabriksinställningar

PARAMETRAR RELATERADE TILL STYRNING AV SENSING I HÖGERHJÄRTAT

Läge	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (förstärkarens sensitivitet för förmakssensing)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (förstärkarens sensitivitet för kammarsensing)	2,0 mV
Ventricle Sense Polarity (polaritet för kammarsensing)	Bipolär
Atrial Sense Polarity (polaritet för förmakssensing)	Bipolär
Ventricle Refractory Period (refraktärperiod i kammaren)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (post-ventrikulär förmaksrefraktärperiod)	250 ms

AKTIVERING AV CCM™-PULSTÅG

CCM™ Pulse train enable (CCM™-pulståg aktiverat)	OFF (AV)

TIMING FÖR CCM™-PULSTÅG

Number of pulses (antal pulser)	2
Train delay (fördröjning av pulståg)	35 ms
Phase 1 duration (fas 1-duration)	5,14 ms
Phase 2 duration (fas 2-duration)	5,14 ms
Phase 1 polarity (fas 1-polaritet)	Positive (positiv)
Phase 2 polarity (fas 2-polaritet)	Negative (negativ)
CCM™ Pulse Amplitude (CCM™-pulsamplitud)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (kanal för CCM™-signalleverans)	LS, V
Interval (intervall)	0 ms

ALGORITM FÖR CCM™-INHIBERING

CCM™ Inhibit Count (antal slag för CCM™-inhibering)	2 slag
Short AV Delay (kort AV-intervall)	70 ms
Long AV Delay (långt AV-intervall)	398 ms
Atrial tachycardia rate (förmakstakykardi-frekvens)	154 slag per minut

PROGRAMMERBARA PARAMETRAR FÖR LS-KANALEN

LS Sensitivity (LS-sensitivitet)	2,0 mV
LS Alert Window Start (LS-varningsfönstrets start)	-10 ms
LS Alert Window Width (LS-varningsfönstrets bredd)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (pre-förmaksrefraktärperiod för LS)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (post-förmaksrefraktärperiod för LS)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (pre-kammarrefraktärperiod för LS)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (post-kammarrefraktärperiod för LS)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (refraktärperiod post LS)	20 ms

PARAMETRAR FÖR SCHEMALÄGGNING AV CCM™

Start time (starttid)	00:00
End time (sluttid)	23:59
On Time (påslagen-tid)	01:00
Off Time (frånslagen-tid)	02:25

PARAMETRAR FÖR LADDARLARM

Minimum Target % for CCM™ Delivery (minimimålprocent för CCM™-leverans)	30 %
Maximum Lead Displacement (maximal elektroddislokation)	20 %

Akutprogrammering

PARAMETRAR RELATERADE TILL STYRNING AV SENSING I HÖGERHJÄRTAT

Mode (läge)	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (förstärkarens sensitivitet för förmakssensing)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (förstärkarens sensitivitet för kammarsensing)	2,0 mV
Ventricle Sense Polarity (polaritet för kammarsensing)	Bipolär
Atrial Sense Polarity (polaritet för förmakssensing)	Bipolär
Ventricle Refractory Period (refraktärperiod i kammaren)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (post-ventrikulär förmaksrefraktärperiod)	250 ms

AKTIVERING AV CCM™-PULSTÅG

CCM™ Pulse train enable (CCM™-pulståg aktiverat)	OFF (AV)

TIMING FÖR CCM™-PULSTÅG

Number of pulses (antal pulser)	2
Train delay (fördröjning av pulståg)	35 ms
Phase 1 duration (fas 1-duration)	5,14 ms
Phase 2 duration (fas 2-duration)	5,14 ms
Phase 1 polarity (fas 1-polaritet)	Positive (positiv)
Phase 2 polarity (fas 2-polaritet)	Negative (negativ)
CCM™ Pulse Amplitude (CCM™-pulsamplitud)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (kanal för CCM™-signalleverans)	LS, V
Interval (intervall)	0 ms

ALGORITM FÖR CCM™-INHIBERING

Programmerbara parametrar för inhibering av CCM™-signalleverans.	
CCM™ Inhibit Count (antal slag för CCM™-inhibering)	2 slag
Short AV Delay (kort AV-intervall)	70 ms
Long AV Delay (långt AV-intervall)	398 ms
Atrial tachycardia rate (förmakstakykardifrekvens)	154 slag per minut

PROGRAMMERBARA PARAMETRAR FÖR LS-KANALEN

LS Sensitivity (LS-sensitivitet)	2,0 mV
LS Alert Window Start (LS-varningsfönstrets start)	-10 ms
LS Alert Window Width (LS-varningsfönstrets bredd)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (pre-förmaksrefraktärperiod för LS)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (post-förmaksrefraktärperiod för LS)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (pre-kammarrefraktärperiod för LS)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (post-kammarrefraktärperiod för LS)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (refraktärperiod post LS)	20 ms

PARAMETRAR FÖR SCHEMALÄGGNING AV CCM™

Start time (starttid)	00:00
End time (sluttid)	23:59
On Time (påslagen-tid)	01:00
Off Time (frånslagen-tid)	02:25

PARAMETRAR FÖR LADDARLARM

Minimum Target % for CCM™ Delivery (minimimålprocent för CCM™-leverans)	30 %
Maximum Lead Displacement (maximal elektroddislokation)	20 %

BILAGA II

Kommunikationer/telemetri

Mellan OPTIMIZER Smart IPG och OMNI II Programmer (med OMNI Smart Software):

- **OPTIMIZER Smart IPG till OMNI II Programmer (med OMNI Smart Software):**
  - PPM: ”0” = 180 µs, ”1” = 270 µs
  - 14,5 kHz LC exciterad av puls
  - 1 cykel per puls tills dämpning till 10 %
  - Energi som avges per puls 0,36 µJ → 5,14 mW_{topp} per puls; 1,8 $mW_{medelvärde}$
- **OMNI II Programmer (med OMNI Smart Software) till OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: ”0” = ingen bärvåg, ”1” = bärvåg för 305 µs
  - 23 kHz bärvågsfrekvens
  - Effekt: 0,56 W_{topp}; 0,27 $W_{medelvärde}$

BILAGA III

Testprocedur för interaktion mellan enheter:

Om patienten även har någon annan enhet (t.ex. ICD, pacemaker) måste ytterligare tester utföras vid slutet av implantationen för att säkerställa att både OPTIMIZER Smart IPG och den andra enheten fungerar som de ska. Stegen i den obligatoriska testproceduren är följande:

1. Programmera ICD-enheten så att den inte levererar antitakykardibehandling under detta test.
2. Aktivera behandling för modulering av hjärtkontraktilitet och programmera sensingfönstren hos OPTIMIZER Smart IPG så att den konsekvent levererar behandling för modulering av hjärtkontraktilitet i närvaro av den andra enheten.
3. Öka CCM™ Train Delay (fördröjning av pulståg) upprepade gånger och observera de intrakardiella elektrogrammen (ICD-EGM) i realtid för att bestämma den maximala CCM™ Train Delay som kan användas innan ICD-enheten börjar att felaktigt sensa behandlingspulserna för modulering av hjärtkontraktilitet som R-taggar.
4. Dokumentera den maximala CCM™ Train Delay (fördröjning av pulståg).
5. Omprogrammera CCM™ Train Delay (fördröjning av pulståg) till värdet före testet.
6. Dokumentera omprogrammeringen av CCM™ Train Delay (fördröjning av pulståg) genom att skriva ut IPG-inställningsparametrarna.
7. Omprogrammera ICD-enheten så att den kan ge antitakykardibehandling.
8. Dokumentera reaktiveringen av antitakykardibehandlingen genom att skriva ut IPG-inställningsparametrarna.

BILAGA IV

A. Aktuell klinisk sammanfattning: FIX-HF-5C

1.0 Studiens design

FIX-HF-5C var en prospektiv, randomiserad, blindad multicenterstudie som innefattade 160 patienter och utfördes av en tredje part. Huvudinklusionskriterierna inkluderade EF ≥ 25 % och ≤ 45 %, normal sinusrytm, QRS-duration < 130 ms och hjärtsvikt i NYHA-klass III eller ambulatorisk NYHA-klass IV, trots medicinsk behandling enligt riktlinjerna (GDMT) (inklusive ICD om indicerad). Huvudexklusionskriterierna inkluderade peak VO_2 < 9 eller > 20 ml/min/kg vid baslinjen, sjukhusvård för hjärtsvikt 30 dagar före rekrytering, kliniskt signifikanta ektopiska slag (> 8900 ventrikulära extraslag [VES]/24 timmar), PR-tid > 375 ms samt kroniskt förmaksflimmer eller förmaksfladder inom 30 dagar före rekrytering.

Ett datum för implantation av enheten bokades in för alla behöriga patienter, vilket utgjorde studiestartdatum (SSD) för samtliga patienter. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till antingen fortsatt optimal medicinsk behandling enbart (kontrollgruppen) eller optimal medicinsk behandling plus CCM (CCM-gruppen). Patienterna som randomiserades till CCM-gruppen fick enheten implanterad och implantationsdatumet avbokades för patienterna som randomiserades till kontrollgruppen. Patienterna återkom till kliniken för utvärdering efter 2, 12 och 24 veckor. Uppföljningsbesöken inkluderade 2 ergospirometrier, en blindad NYHA-bedömning, frågeformuläret MLWHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) om livskvalitet samt en utvärdering av oönskade händelser (AE).

Blindning av NYHA och ergospirometri

NYHA bedömdes av en blindad kliniker på centret i enlighet med centrets kliniska standardpraxis.

Ergospirometrierna utvärderades av ett oberoende kärnlaboratorium som var blindat med avseende på den enskilda patientens randomiserade tilldelning.

Primärt effektmått avseende effektivitet

Det primära effektmåttet avseende effektivitet definierades som förändringen i peak VO_2 (max uppmätt syreupptag) från baslinjen efter 24 veckor hos kontrollgruppen och CCM-gruppen, utvärderat av det blindade kärnlaboratoriet. För analys av det primära effektmåttet användes en Bayesiansk linjär modell med upprepade mätningar för att uppskatta gruppskillnader i genomsnittlig peak VO_2 24 veckor från baslinjen, med fast sats av 30 % lånad information (70 % nedviktning) från motsvarande behandlingsgruppskillnad observerad i FIX-HF-5-studieundergruppen, definierad som EF ≥ 25 %.

Sekundära effektmått avseende effektivitet

Eftersom flera sekundära hypoteser testades utgjordes alfa-kontrollmetoden av den slutna hierarkiska metoden. För dessa analyser, om det ensidiga p-värdet för det sekundära effektmåttet var ≤ 0,025 avvisades nollhypotesen och nästa sekundära effektmått testades. Hierarkin för testning av de sekundära effektmåtten är följande:

- Frågeformuläret Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)
- NYHA-klassificering
- Peak VO_2 med ett toppvärde för den respiratoriska utbyteskvoten (RER, Respiratory Exchange Ratio) på ≥ 1,05

Effektmått för säkerhet

Det primära effektmåttet för säkerhet var andelen patienter som upplevde en OPTIMIZER-enhets- eller ingreppsrelaterad komplikation under uppföljningsperioden på 24 veckor, enligt bedömning utförd av kommittén för bedömning av händelser (EAC, events adjudication committee). Det primära effektmåttet för säkerhet utvärderades gentemot ett förspecificerat prestandamål på 70 % som var härlett från flera tidigare studier som involverade CRT (PMA P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier och P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Andra effektmått för säkerhet inkluderade mortalitet av alla orsaker, kardiovaskulär mortalitet, sammansatt frekvens av dödsfall av alla orsaker eller sjukhusinläggningar av alla orsaker, sammansatt frekvens av kardiovaskulär mortalitet eller sjukhusinläggningar på grund av förvärrad hjärtsvikt samt total förekomst av oönskade händelser (AE) och allvarliga oönskade händelser (SAE).

2.0 Demografiska och baslinjeegenskaper

Av de 160 behöriga patienterna randomiserades 74 till CCM-gruppen och 86 randomiserades till kontrollgruppen. 6 patienter i CCM-gruppen fick inte enheten och 2 patienter avled före 24-veckorsbesöket (inklusive en patient som avled före randomisering). I kontroll-gruppen avled 4 patienter och 3 patienter drog sig ur studien före 24-veckorsbesöket.

Grupperna var väl balanserade med avseende på demografiska och baslinjeegenskaper (***Tabell 1***). Den generella medelåldern var cirka 63 år. Majoriteten av patienterna var vita män och den övervägande etiologin var ischemisk kardiomyopati; dessa egenskaper är typiska för nyligen genomförda hjärtsviktstudier. Genomsnittlig peak VO_2 vid baslinjen var cirka 15 ml/kg/min, vilket är måttligt reducerat jämfört med normalpopulationen. Egenskaperna hos de prospektivt rekryterade FIX-HF-5C-patienterna var liknade dem hos FIX-HF-5-undergruppen som användes för Bayesiansk analys (***Tabell 1***).

Tabell 1: Demografiska och baslinjeegenskaper

	FIX-HF-5C		FIX-HF-5-undergrupp (25 % ≤ EF ≤ 35 %)	
	CCM (N=74)	**Kontroll (N=86)**	**CCM (N=117)**	**Kontroll (N=112)**
Genomsnittsålder (år)	63	63	59	60
Manliga	73 %	79 %	71 %	74 %
Vita	74 %	71 %	75 %	72 %
Ischemisk hjärtsvikt	62 %	59 %	72 %	69 %
Tidigare myokardinfarkt	49 %	59 %	67 %	59 %
Tidigare pacemaker/ ICD-system	88 %	85 %	80 %	79 %
Diabetes	51 %	49 %	49 %	52 %
NYHA klass III klass IV	 87 % 14 %	 91 % 9 %	 93 % 7 %	 87 % 13 %
QRS-duration (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Peak VO_2 (ml/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Tid vid arbetsprov (minuter)	11,4	10,6	11,3	11,7
6-minuters gångtest (6MHW) (meter)	317	324	326	324
MLWHFQ (total poäng)	56	57	60	56

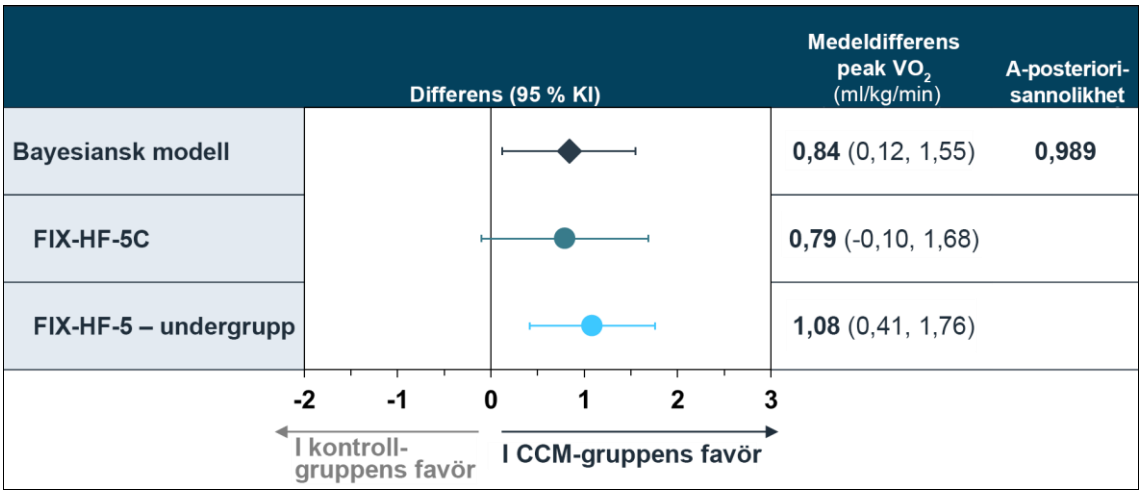
Medelvärde eller % (n/N)

3.0 Resultat avseende effektivitet

a. Primärt effektmått avseende effektivitet

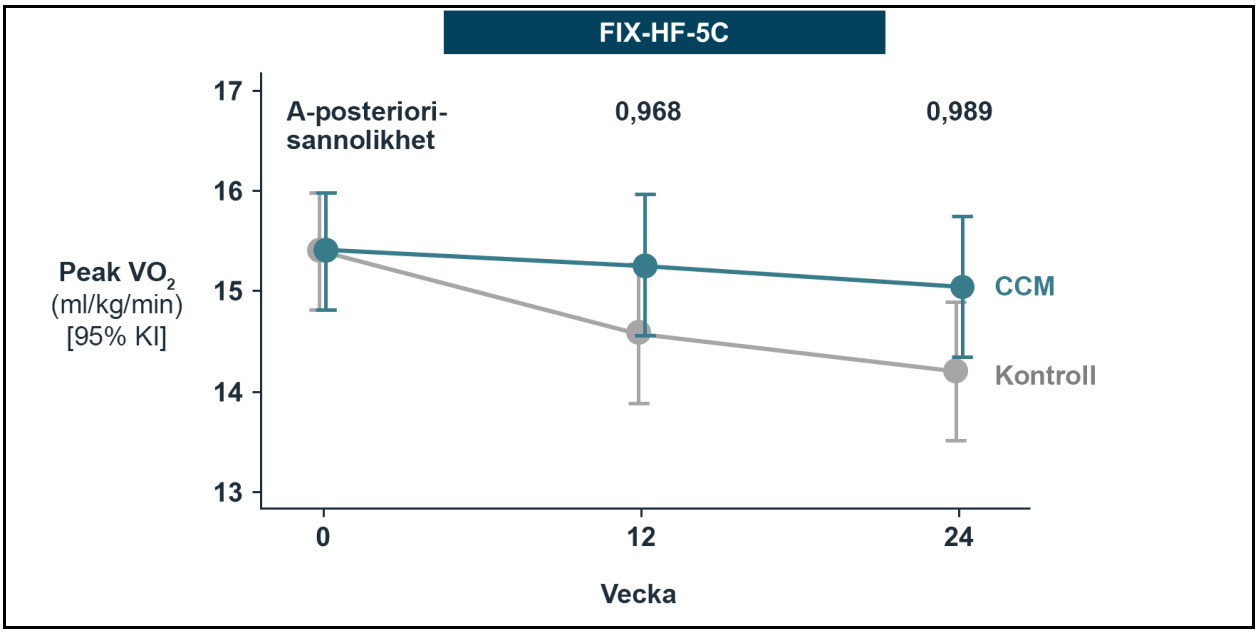
Det primära effektmåttet för effektivitet uppnåddes. Den modellbaserade uppskattade medeldifferensen i peak VO_2 efter 24 veckor mellan CCM- och kontrollgruppen var 0,84 ml/kg/min med ett 95 % Bayesianskt trovärdigt intervall på (0,12, 1,55) ml/kg/min. Sannolikheten för att CCM är överlägsen kontrollen var 0,989, vilket överstiger kriteriet på 0,975 som krävdes för statistisk signifikans för det primära effektmåttet.

Figur 1 visar att den Bayesianska modellens poänguppskattning är mycket snarlik uppskattningen från enbart FIX-HF-5C-studien. Modellen inkorporerar dock även de högkvalitativa data från den tidigare randomiserade, blindade prövningen, vilket ökar precisionen i uppskattningen. Om FIX-HF-5C vore en fristående studie skulle mitt-konfidensintervallet (CI) vara lämpligt. Den Bayesianska modellen tillåter oss dock att införliva totaliteten av den kliniska erfarenheten vilket innebär en ökad precision i uppskattningen av effektstorlek, vilket visas av det smalare 95 % konfidensintervallet (CI) med den Bayesiska uppskattningen.



Figur 1: Peak VO_2 för studierna

Förbättringen i peak VO_2 ökade över tiden, från 3 till 6 månader (figur 2). Behandlingseffekten kan i detta diagram ses vara ett resultat av en signifikant minskning av VO_2 för kontrollgruppen med en relativt liten ökning av VO_2 för behandlingsgruppen.



Figur 2: Tidsförlopp för behandlingens effekt på peak VO_2 (FIX-HF-5C)

Sensitivitetsanalyser som involverade det primära effektmåttet för effektivitet utfördes, i vilka data som saknades hanterades med hjälp av olika mekanismer eller modifieringar (***Tabell 2***). Imputationssmetoden påverkade resultaten och VO_2-uppskattningen varierade mellan 0,48 och 0,84 beroende på metod. Slutsatsen av CCM-överlägsenhet med avseende på genomsnittlig peak VO_2 kunde konsekvent ses i samtliga sensitivitetssanalyser.

Dessutom skulle den primära analysen uppnå statistisk signifikans med en lånad viktning på 0,11 eller högre (som nämnts ovan var 0,30 förspecificerat i analysplanen).

Tabell 2: Behandlingens effekt på peak VO_2 över studierna

Studie	Population	Bayesiansk uppskattning av VO_2	Bayesiansk a-posteriori-sannolikhet
Primär analys med lånande FIX-HF-5C och FIX-HF-5	Imputation (dödsfall = 0)	0,836	0,989
	Imputation (dödsfall = lägsta peak VO_2)	0,693	0,988
	Avslutade fall (ingen imputation)	0,603	0,978
Poolade FIX-HF-5C och FIX-HF-5	Avslutade fall (ingen imputation)	0,749	0,999
FIX-HF-5C enbart	Imputation (dödsfall = 0)	0,799	0,960
	Imputation (dödsfall = lägsta peak VO_2)	0,611	0,957
	Avslutade fall (ingen imputation)	0,480	0,916
FIX-HF-5 enbart	Imputation (dödsfall = 0)	1,074	1,00
	Avslutat fall (ingen imputation)	1,080	1,00

b. Sekundära effektmått avseende effektivitet

MLWHFQ-resultaten efter 24 veckor presenteras i tabell 3 och visar att CCM-gruppen var statistiskt signifikant överlägsen jämfört med kontrollgruppen ($p < 0,001$) i varje studie.

Tabell 3: Förändring i MLWHFQ efter 24 veckor i studierna

	Differens (95 % CI) i total poäng för MLWHFQ mellan grupperna	p-värde (1-sidigt)
Poolade data	-10,9 (-14,6, -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	< 0,001
FIX-HF-5 undergrupp	-10,8 (-15,6, -6,1)	< 0,001

Procentandelen patienter som förbättrades med en eller flera NYHA-klasser per studie var statistiskt signifikant överlägsen i CCM-gruppen jämfört med kontrollgruppen ($p < 0,001$ i varje studie; tabell 4).

Tabell 4: Patienter som uppnådde förbättring på ≥ 1 NYHA-klass efter 24 veckor i varje studie

Förändring på ≥ 1 NYHA-klass	CCM	Kontroll	p-värde (1-sidigt)
Poolade data	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 undergrupp	47/103 (45,6 %)	27/94 (28,7 %)	< 0,001

I FIX-HF-5C-studien var p-värdet 0,1100 för genomsnittlig peak VO_2 efter 24 veckor för CCM-gruppen jämfört med kontrollgruppen bland observationer med RER > 1,05. Detta sekundära effektmått för effektivitet uppnåddes därför inte med endast FIX-HF-5C-data. När data poolades från FIX-HF-5- och FIX-HF-5C-studierna uppskattades behandlingseffekten till 0,62 ml/kg/min med ett p-värde på 0,009. Effektmåttet uppnåddes dessutom i FIX-HF-5-undergruppen (tabell 5).

Tabell 5: Förändring i peak VO_2 i tester med RER ≥ 1,05 efter 24 veckor i studierna

	Differens (95 % CI) i peak VO_2 (ml/kg/min) mellan grupperna	**p-värde (1-sidigt)**
Poolade data	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5-undergrupp	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

En signifikant behandlingseffekt observerades i 6 exploratoriska resultat. Ingen signifikant effekt på förändring i VE/VCO_2 förelåg efter 24 veckor.

4.0 Resultat avseende säkerhet

Incidensen av oönskade händelser i denna studie var relativt låg. Jämförelser mellan grupperna visade inga statistiska skillnader mellan CCM- och kontrollgrupperna med avseende på någon tabulerad oönskad händelse för analysen.

a. Primärt effektmått avseende säkerhet

Det primära effektmåttet för säkerhet uppnåddes, så som visas i ***Tabell 6***. Den komplikationsfria andelen i CCM-gruppen var 89,7 % (61/68) med en lägre konfidensgräns på 79,9 % (ensidig alfa = 0,025), vilket var högre än det fördefinierade tröskelvärdet på 70 %. Majoriteten av komplikationerna (5/7, 71,4 %) utgjordes av elektroddislokationer.

Tabell 6: Primärt effektmått avseende säkerhet (FIX-HF-5C, som endast behandlad CCM-grupp)

Komplikationsfri frekvens n/N (%)	**95 % LCL**	**95 % UCL**
61/68 (89,7 %)	79,9 %	95,8 %

b. Sekundära effektmått avseende säkerhet (FIX-HF-5C)

Som visas i tabell 7 var frihet från dödsfall, frihet från kardiovaskulära dödsfall och frihet från dödsfall av alla orsaker eller sjukhusvård av alla orsaker efter 24 veckor lika i båda grupperna.

Tabell 7. Sekundära effektmått avseende säkerhet efter 24 veckor (FIX-HF-5C)

Frihet från	CCM	Kontroll	p-värde
Dödsfall, alla orsaker	98,3 %	95,3 %	0,2549
Kardiovaskulära dödsfall	100 %	96,5 %	0,1198
Dödsfall av alla orsaker eller sjukhusvård av alla orsaker	78,1 %	77,7 %	0,9437

Referens:
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. Aktuell klinisk sammanfattning: FIX-HF-5C2

Inledning

Tidigare versioner av OPTIMIZER-enheten som använts under nuvarande undantag för prövningsenhet i USA (IDE, investigational device exemption) har krävt sensing av förmaksdepolarisering via en förmakselektrod för korrekt timing av CCM-pulsleveransen. Förekomst av förmaksflimmer eller -fladder har följaktligen inneburit en teknisk begränsning för leveransen av CCM-signaler. Den nuvarande versionen av OPTIMIZER, OPTIMIZER Smart med två elektroder, har övervunnit behovet för förmakssensing samtidigt som en säker och effektiv leverans av CCM till kammaren bibehålls. OPTIMIZER Smart med två elektroder minskar det totala elektrodbehovet från 3 till 2 elektroder, vilket möjliggör leverans av CCM-behandling till en större grupp symtomatiska hjärtsviktspatienter, samtidigt som den totala hårdvarubördan och motsvarande elektrodrelaterade oönskade händelser reduceras för samtliga patienter som erhåller CCM.

De vanligaste komplikationerna som observerades i FIX-HF-5- och FIX-HF-5C-studierna var elektroddislokation, brott på elektrodisoleringen och elektrodfraktur som krävde ett ytterligare ingrepp för elektrodrevision eller -byte. Sådana elektrodrelaterade komplikationer är även de mest frekventa komplikationerna som anges för CRT- och ICD-enheter och pacemakrar. Möjligheten att minska det totala antalet elektroder som behövs för en viss enhet, såsom OPTIMIZER Smart, innebär därför en potentiell minskning av den totala komplikationsfrekvensen för enheten. En förbättring av den inneboende säkerheten hos OPTIMIZER Smart medför att läkare kan använda den i högre grad och därmed hjälpa fler patienter med kronisk hjärtsvikt.

1.0 Översikt över studiens design

FIX-HF-5C2-studien var en prospektiv multicenterstudie med enbart en behandlingsarm, av OPTIMIZER Smart System konfiguration med två elektroder. 60 patienter rekryterades och fick OPTIMIZER Smart System implanterat. Det primära effektmåttet för effektivitet var en förbättring av arbetsförmågan mätt som peak VO_2 erhållet vid

ergospirometri (CPX). Ergospirometri-data utvärderades av ett oberoende kärnlaboratorium. Resultaten för patienterna som fick OPTIMIZER Smart implanterad jämfördes med peak VO_2-resultaten hos patienterna i kontrollgruppen i FIX-HF-5C-studien med avseende på genomsnittlig förändring i peak VO_2 24 veckor från baslinjen.

Det sekundära effektmåttet för effektivitet för FIX-HF-5C2-studien var en utvärdering av den genomsnittliga dagliga mängden CCM-behandling som tillhandahölls under 24-veckorsstudien. Patienterna med OPTIMIZER-enheten med två elektroder i FIX-HF-5C2-studien jämfördes med patienterna med OPTIMIZER-enheten med tre elektroder i FIX-HF-5C-studien för att fastställa huruvida det förelåg en skillnad mellan de behandlingar som tillhandahölls av de två enhetskonfigurationerna.

Det primära effektmåttet för säkerhet i FIX-HF-5C2-studien var procentandelen patienter som upplevde en OPTIMIZER-enhets- eller ingreppsrelaterad komplikation under uppföljningsperioden på 24 veckor. Komplikationerna bedömdes av en oberoende händelsekommitté.

2.0 Översikt över metodiken

Studiecentren identifierade potentiella patienter ur klinikens population av patienter med kronisk hjärtsvikt. Målpatientpopulationen utgjordes av patienter med ejektionsfraktion 25–45 % (inklusive) vilkas symtom var förenliga med NYHA-funktionsklass III eller ambulatorisk NYHA-klass IV. Informerat samtycke erhölls från potentiella försökspersoner som sedan rekryterades till studien för att genomgå baslinjescreeningtester för att fastställa behörighet för studien. Baslinjescreeningundersökningarna innefattade: anamnes, fysikaliskt status, läkemedelsanamnes, blodprover, ergospirometri (CPX) för bestämning av peak VO_2, ekokardiografi för bestämning av ejektionsfraktionen för vänster kammare (LVEF), 12-avlednings-EKG samt bedömning av NYHA-klass. Ergospirometri- och ekokardiografiundersökningarna utvärderades av ett oberoende kärnlaboratorium.

Patienter som var godkända enligt baslinjetestningen och behörighetskriterierna bokades in för implantation av OPTIMIZER Smart med två elektroder, så snart som möjligt. Patienterna återkom därefter till kliniken för utvärdering 2, 12 och 24 veckor efter den initiala implantationen. Vid 12- och 24-veckorsbesöken genomgick patienterna fysikaliskt status, läkemedelsgenomgång, blodprover, ergospirometri, bedömning av NYHA-klass samt utvärdering av oönskade händelser. Datainsamlingen för utvärdering av studiens effektmått avslutades i och med 24-veckorsbesöket.

3.0 Resultat

3.1 Antal prövare och prövningscenter

8 center deltog i FIX-HF-5C2-studien och 8 huvudprövare anges i ***Tabell 1*** nedan.

Tabell 1: Lista över center

Prövare/prövningscenter	Screenade	Rekryterade
Center A	7	4 (6,7 %)
Center B	33	18 (30,0 %)
Center C	3	1 (1,7 %)
Center D	43	12 (20,0 %)
Center E	8	3 (5,0 %)
Center F	14	3 (5,0 %)
Center G	6	1 (1,7 %)
Center H	39	18 (30,0 %)
SUMMA	**153**	**60**

3.2 Patienternas följsamhet med studiebesöken

Tabell 2 innehåller uppgifter om patientfördelningen. 153 patienter screenades. Av dessa rekryterades 60 patienter och alla 60 patienterna fick studieenheten implanterad. En patient lämnade studien före 24 veckor. Inga dödsfall förekom. Uppföljningen per studiebesök presenteras i tabellen tillsammans med antalet och procentandelen patienter som framgångsrikt genomförde arbetsproverna för det primära effektmåttet. Sammanlagt 53 patienter återkom för arbetsprov efter 12 veckor medan 55 patienter genomförde arbetsprovbesöket efter 24 veckor. För en (1) patient bedömdes testerna som otillräckliga efter 12 veckor medan testerna för tre patienter bedömdes som otillräckliga efter 24 veckor, och 52 utvärderbara tester kvarstod både efter 12 veckor och efter 24 veckor. En patient lämnade studien före 24 veckor.

Tabell 2: Patientdistribution.

Variabel	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Screenade	153
Rekryterade/implanterade	60 (39,2 %)
Per protokoll (PP)	59 (98,3 %)
Avled[1]	0 (0,0 %)
Lämnade studien[1]	1 (1,7 %)
Genomförde 12-veckorsbesöket	59 (98,3 %)
Genomförde arbetsprovet vid 12-veckorsbesöket	53 (88,3 %)
Arbetsprovet vid 12-veckorsbesöket utvärderbart[2]	52 (86,7 %)
Genomförde 24-veckorsbesöket	59 (98,3 %)

Variabel	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Genomförde arbetsprovet vid 24-veckorsbesöket	55 (91,7 %)
Arbetsprovet vid 24-veckorsbesöket utvärderbart[2]	52 (86,7 %)

[1] Före 24-veckorsbesöket
[2] Inkluderar endast patienter med giltigt peak VO_2, enligt kärnlaboratoriets bedömning, vid det angivna besöket.

3.3 Baslinjeegenskaper

Baslinjeegenskaperna hos patienterna i FIX-HF-5C2-studien presenteras i ***Tabell 4*** tillsammans med baslinjegenskaper hos FIX-HF-5C-studiegrupperna. Det viktigaste att notera är jämförelserna mellan OPTIMIZER-gruppen i FIX-HF-5C2-studien och kontrollgruppen från FIX-HF-5C-studien, eftersom dessa grupper utgör de primära jämförelsesgrupperna för effektivitetsanalyserna. Vid en nominell signifikansnivå på 0,05 var FIX-HF-5C2-patienterna äldre (66,3 ± 8,9 jfrt 62,8 ± 11,4) och de hade en lägre diabetesprevalens (30 % jfrt 48,8 %) och ett lägre LVEDD-värde (57,7 ± 6,8 jfrt 60,2 ± 7,0) än patienterna i FIX-HF-5C-kontrollgruppen. Även om FIX-HF-5C2-patienterna hade ett lägre LVEDD förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i LVEF mellan de två grupperna (34,1 + 6,1 % jfrt 32,5 + 5,2 %). Peak VO_2 vid ergospirometrin vid baslinjen var likartad i de två grupperna, men FIX-HF-5C2-patienternas genomsnittliga arbetstid var en hel minut längre än den hos FIX-HF-5C-kontroll-gruppens patienter (11,6 + 2,9 jfrt 10,6 + 3,1 minuter). Denna skillnad var statistiskt signifikant ($p < 0,04$).

I överensstämmelse med studiens syfte och design hade signifikant fler patienter i FIX-HF-5C2-studien permanent förmaksflimmer vid baslinjen, enligt förekomst av förmaksflimmer vid baslinje-EKG-registreringen. Även om detta inte var statistiskt signifikant fanns det bara 1 NYHA-klass IV-patient i FIX-HF-5C2 medan 8 patienter var i NYHA-klass IV i FIX-HF-5C. Denna skillnad återspeglar klinisk praxis. Detta utgör inte en regulatorisk begränsning, eftersom protokollet fastställdes innan indikationerna begränsades till NYHA III-patienter och NYHA IV-patienter var tillåtna i FIX-HF-5C2-studien. Den tydliga selektionen enligt klinisk praxis av NYHA klass III-patienter i FIX-HF-5C2-studien bekräftar att NYHA III-funktionsklassgruppen är den lämpliga målgruppen för CCM-behandling. Alla andra egenskaper var likartade i de två grupperna.

Läkemedelsanvändning vid baslinjen presenteras i ***Tabell 5***.

Tabell 4: Baslinjeegenskaper: ITT-population

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabel	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-värde[1]**	**Kontroll**	**P-värde[1]**
Ålder (år)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Manliga	53 (88,3 %)	54 (73,0 %)	0,032	68 (79,1 %)	0,182
Etnisk tillhörighet (vit)	40 (66,7 %)	55 (74,3 %)	0,346	61 (70,9 %)	0,590
Hjärtsviktens etiologi (ischemisk)	41 (68,3 %)	46 (62,2 %)	0,473	51 (59,3 %)	0,299
Tidigare myokardinfarkt	36 (60,0 %)	36 (48,6 %)	0,224	51 (59,3 %)	1,000
Tidigare koronar bypass	13 (21,7 %)	18 (24,3 %)	0,837	23 (26,7 %)	0,560
Tidigare pacemaker/ICD-system	55 (91,7 %)	67 (94,4 %)	0,731	73 (85,9 %)	0,432
Tidigare ICD (ICD,CRT-D,S-ICD)	53 (88,3 %)	66 (93,0 %)	0,382	73 (85,9 %)	0,804
Tidigare pacemaker	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 förmaksflimmer vid baslinjen	9 (15,0 %)	0 (0 %)	0,0005	0 (0 %)	0,0002
Förmaksarytmier i anamnesen	34 (56,7 %)	25 (33,8 %)	0,009	35 (40,7 %)	0,065
Förmaksfladder	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	6 (7,0 %)	0,761
Förmaksflimmer	28 (46,7 %)	20 (27,0 %)	0,029	27 (31,4 %)	0,082
Frekventa SVES	3 (5,0 %)	3 (4,1 %)	1,000	1 (1,2 %)	0,306
Andra förmaksanomalier	2 (3,3 %)	2 (2,7 %)	1,000	3 (3,5 %)	1,000
Kammararytmier i anamnesen	17 (28,3 %)	26 (35,1 %)	0,459	28 (32,6 %)	0,716
Ventrikelflimmer	5 (8,3 %)	5 (6,8 %)	0,752	8 (9,3 %)	1,000
Ventrikeltakykardi	13 (21,7 %)	19 (25,7 %)	0,685	19 (22,1 %)	1,000
Frekventa VES	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	7 (8,1 %)	1,000

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

[1]Jämfört med FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-gruppen via Fishers exakta test för binära variabler och t-test med två oberoende stickprover för kontinuerliga variabler.

Tabell 5: Läkemedel vid baslinjen: ITT-population

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabel	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-värde[1]**	**Kontroll**	**P-värde[1]**
ACEI/ARB/ARNI	45 (75,0 %)	61 (82,4 %)	0,393	72 (83,7 %)	0,212
ACE-hämmare	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
Betablockerare	57 (95,0 %)	72 (97,3 %)	0,656	82 (95,3 %)	1,000
Diuretikum	44 (73,3 %)	57 (77,0 %)	0,689	67 (77,9 %)	0,558
Sekundärt diuretikum	5 (8,3 %)	6 (8,1 %)	1,000	8 (9,3 %)	1,000
Ivabradin	3 (5,0 %)	2 (2,7 %)	0,656	4 (4,7 %)	1,000
Digoxin	4 (6,7 %)	10 (13,5 %)	0,260	8 (9,3 %)	0,762
Aldosteronhämmare	25 (41,7 %)	26 (35,1 %)	0,477	33 (38,4 %)	0,733
Hydralazin	3 (5,0 %)	5 (6,8 %)	0,731	10 (11,6 %)	0,240
Nitrater	11 (18,3 %)	18 (24,3 %)	0,527	26 (30,2 %)	0,124
Kalciumkanalblockerare	6 (10,0 %)	9 (12,2 %)	0,787	8 (9,3 %)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabel	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-värde[1]**	**Kontroll**	**P-värde[1]**
Antiarytmika	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	0,108	12 (14,0 %)	0,013
Trombocythämmare	41 (68,3 %)	54 (73,0 %)	0,572	59 (68,6 %)	1,000
Antikoagulans	27 (45,0 %)	19 (25,7 %)	0,028	18 (20,9 %)	0,003

[1]Jämfört med FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-gruppen via Fishers exakta test.

Hjärtsviktsläkemedel vid baslinjen sammanfattas i ***Tabell 5.*** De enda signifikanta skillnaderna var en högre användning av ARNI, antiarytmika och antikoagulantia hos FIX-HF-5C2-patienterna. Den högre ARNI-användningen återspeglar det faktum att dessa medel introducerades mot slutet av FIX-HF-5C-studien. Den högre användningen av antiarytmika och antikoagulantia representerar sannolikt inkluderingen av patienter med förmaksflimmer; dessa patienter var exkluderade i FIX-HF-5C-studien. ***Tabell 6*** innehåller en detaljerad redovisning av användningen av antiarytmika i FIX-HF-5C2- och FIX-HF-5C-studierna, för jämförelse.

Tabell 6: Antiarytmika vid baslinjen

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Variabel	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Kontroll**
Antiarytmika	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 %)
Mexiletin	1 (1,7 %)	0	3 (3,5 %)
Dofetilid	1 (1,7 %)	0	1 (1,2 %)

3.5 Primärt effektmått avseende effektivitet

a. Bayesiansk analys

En Bayesiansk modell med upprepade mätningar användes för att uppskatta gruppskillnader i genomsnittlig peak VO_2 24 veckor från baslinjen hos FIX-HF-5C2-patienterna med enheten jämfört med FIX-HF-5C-kontrollpatienterna, med 30 % lånad information (70 % nedviktning) från motsvarande gruppskillnad observerad i FIX-HF-5-undergruppens data.

I FIX-HF-5C2-gruppen med enheten erhölls minst en peak VO_2-mätning efter baslinjen från 55 av de 60 patienterna, och efter 24 veckor erhölls peak VO_2-mätningar från 52 patienter. Inga dödsfall förekom bland FIX-HF-5C2-patienterna under utvärderingsperioden på 24 veckor och inga observationer saknades på grund av sjukhusvård föranledd av hjärtsvikt. Patienter i FIX-HF-5C-kontrollgruppen för vilka peak VO_2-observationer saknas på grund av dödsfall har dock imputerats som nollor enligt FIX-HF-5C-protokollet. För denna analys fanns det sammanlagt 146 patienter och 397 icke-saknade peak VO_2-observationer i FIX-HF-5C2-gruppen med enheten kombinerad med FIX-HF-5C-kontrollgruppen.

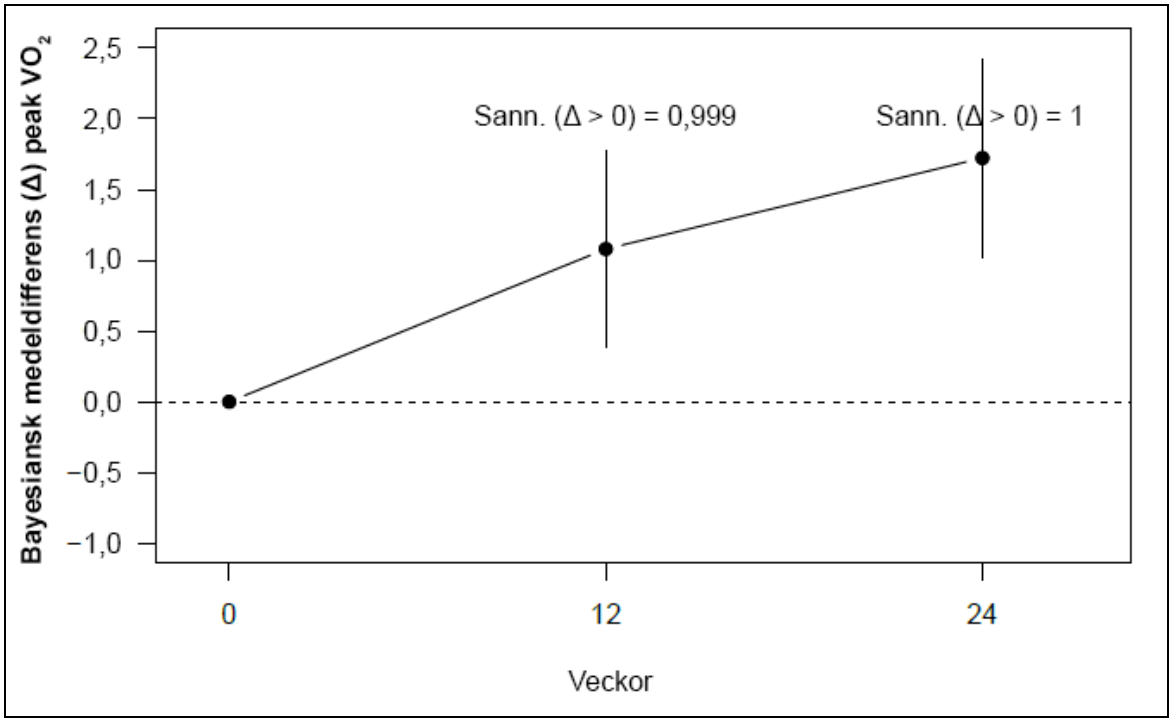
Resultaten av de Bayesianska analyserna visas i tabell 7 och 8 medan figur 1 och 2 visar peak VO_2-resultaten i grafisk framställning.

Tabell 7: Antal observationer, medelvärde, SD för peak VO_2 efter grupp och tid

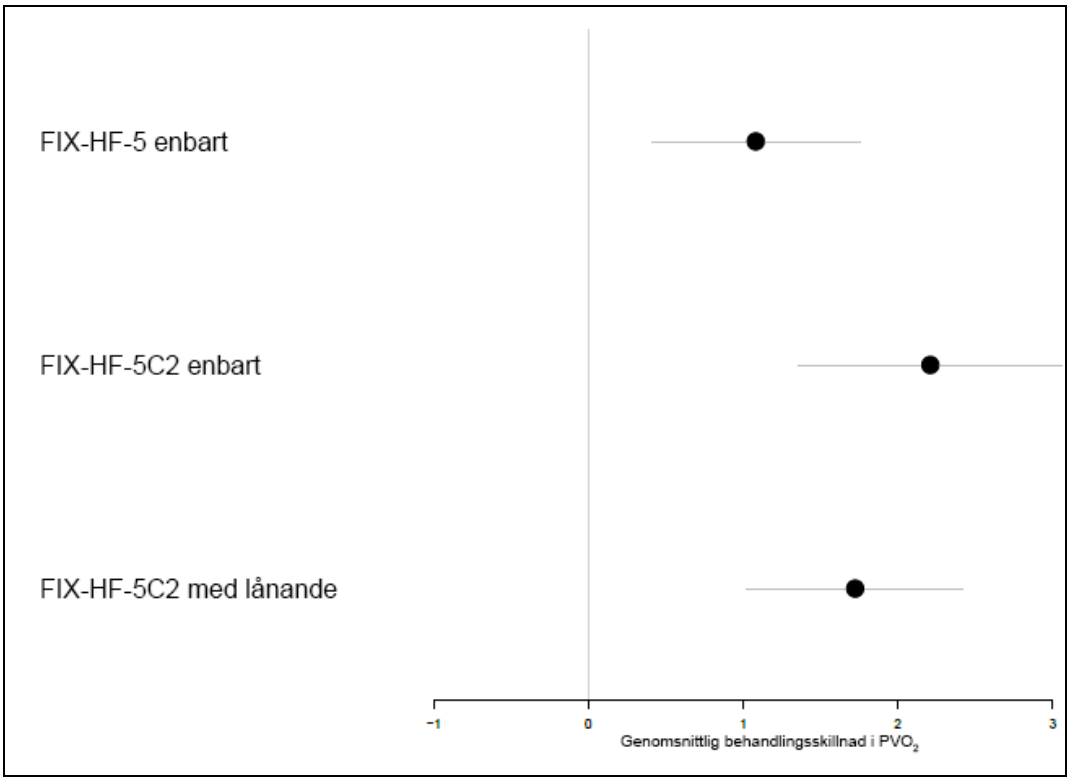
	Antal observationer (observerade)		Antal observationer (saknade)		Medelvärde		Standardavvikelse	
	Kontroll	**Enhet**	**Kontroll**	**Enhet**	**Kontroll**	**Enhet**	**Kontroll**	**Enhet**
Baslinjen	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 veckor	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 veckor	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tabell 8: Resultat av Bayesiansk primär analys (med lånande)

		Lånande (Bayesiansk)			
Tid	**BehandlDiff**	**Nedre gräns**	**Övre gräns**	**Standardfel**	**P(överlägsenhet)**
12 veckor	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 veckor	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Figur 1: Bayesiansk modellerad genomsnittlig behandlingsskillnad (Δ) i peak VO_2, efter tid



Figur 2: Modellerad genomsnittlig behandlingsskillnad i PVO_2 efter 24 veckor, efter studie

Den Bayesianska a-posteriori-sannolikheten för att Δ_3 är större än 0 (vilket indikerar överlägsenhet för FIX-HF-5C2-enheten jämfört med FIX-HF-5C-kontrollen) är 1. Eftersom detta är högre än 0,975 avvisas nollhypotesen och överlägsenhet hävdas med avseende på det primära effektmåttet.

<u>b. Frekventist-analys</u>

Den Bayesianska analysen indikerar att FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-gruppen uppvisade en överlägsen ökning av peak VO_2 jämfört med FIX-HF-5C-kontroll-gruppen med en a-posteriori-sannolikhet som överskrider det värde på 0,975 som krävs för statistisk signifikans.

En stödjande icke-Bayesiansk analys av peak VO_2 visas i ***Tabell 9*** (övergripande sammanfattningar).

Utvärderbara peak VO_2-resultat saknades för elva (11) patienter vid vecka 12 eller 24. Fem (5) patienter saknades vid båda besöken.

Inga dödsfall eller patienter som saknades på grund av sjukhusvård av hjärtsvikt förelåg, så det förekom ingen imputation av nollor eller lägsta värde i FIX-HF-5C2-data. Tidigare studieresultat presenteras i jämförande syfte, inklusive skillnader mellan de aktuella OPTIMIZER-resultaten och resultaten från FIX-HF-5C-studien. Peak VO_2 ökade signifikant efter både 12 och 24 veckor i FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-gruppen och förändringen från baslinjen skiljde sig signifikant från kontrollgruppen i FIX-HF-5C-studien. Detta bekräftades av resultaten från den blandade frekventist-modellen jämfört med FIX-HF-5C-studiekontrollen.

Sammantaget observerade vi en förbättring av peak VO_2 för patienterna i FIX-HF-5C2-studien som inte var beroende av en minskning av VO_2 för kontrollgruppen.

Tabell 9: Effektivitetssammanfattning: ITT-population

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabel		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Differens[1]**	**Kontroll**	**Differens[1]**
Peak VO_2 (ml/kg/min)						
Baslinjen	Medelvärde ±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 % CI]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[-1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[-1,31, 0,60]
	P-värde[2]			0,317		0,462
12 veckor	Medelvärde ±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 % CI]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[−0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[−0,36, 1,96]
	P-värde[2]			0,478		0,174
Förändring från baslinjen till 12 veckor	Medelvärde ±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 % CI]	[0,32, 1,23]	[-0,47, 0,67]	[-0,09, 1,42]	[-0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	P-värde[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 veckor	Medelvärde ±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 % CI]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	P-värde[2]			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variabel		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Differens[1]**	**Kontroll**	**Differens[1]**
Förändring från baslinjen till 24 månader	Medelvärde ±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 % CI]	[0,71, 1,54]	[-0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[-1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	P-värde[2]	< 0,001	0,938	0,007	0,078	< 0,001

[1]Jämfört med FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-gruppen.
[2]Värdena jämförs med baslinjen med användning av parat t-test och skillnaderna jämförs med t-test med två oberoende stickprover utan hänsynstagande till andra tidpunkter.

3.6 Analys av sekundärt effektmått för effektivitet

Eftersom det primära effektmåttet uppnåddes kunde det sekundära effektmåttet för total CCM-leverans testas formellt. Total CCM-leverans presenteras i ***Tabell 10*** för IP- populationerna. Resultaten presenteras för alla tillgängliga data och för metoden med multipel imputation som beskrivits tidigare. Alla patienter i FIX-HF-5C2 genomgick implantation, men i FIX-HF-5C-OPTIMIZER-gruppen avled en patient före studiestarten och ytterligare 5 patienter genomgick inte implantation, så IP-populationen skiljer sig för FIX-HF-5C-studien som användes för jämförelse. Som framgår av ***Tabell 10***, för alla tillgängliga data och imputerade data, är den totala CCM-leveransen vid 24 veckor ekvivalent mellan OPTIMIZER-grupperna i FIX-HF-5C2- och FIX-HF-5C-studierna, eftersom 95 % konfidensintervallet för skillnaden mellan de två grupperna ligger fullständigt inom det intervall som definieras av (Θ_L,Θ_U).

Tabell 10: Sekundärt effektmått för effektivitet – OPTIMIZER-undersökning: IP-population

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 permanent förmaksflimmer vid baslinjen
Variabel		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Differens[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
Total CCM-leverans					
24 veckor	Medelvärde±SD (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(min,max)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[95 % CI]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[-1228, 1847]	[16515, 22952]
	P-värde[2]			0,691	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2448, 2448)	
Total CCM-leverans (IMPUTERADE)					
24 veckor	Medelvärde±SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(min,max)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[95 % CI]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[-1256, 1813]	
	P-värde[2]			0,722	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2452, 2452)	

[1]Bioekvivalens erkänns om det tvåsidiga 95 % konfidensintervallet för differensen ligger fullständigt inom intervallet (ThetaL,ThetaU).
[2]P-värdet för medelvärdet av t-testet med två oberoende stickprover för differensen mellan grupperna.

3.7 Primärt effektmått avseende säkerhet

Det primära effektmåttet för säkerhet var det sammansatta effektmåttet av procentandelen patienter i OPTIMIZER-gruppen som upplevde antingen en OPTIMIZER-enhets- eller OPTIMIZER-ingreppsrelaterad komplikation under uppföljningsperioden på 24 veckor, enligt bedömning av en oberoende kommitté för bedömning av händelser (EAC, events adjudication committee). EAC-kommittén granskade samtliga rapporter om allvarliga oönskade händelser (SAE), bekräftade klassificeringen som ”allvarlig” och bedömde förhållandet mellan händelsen och OPTIMIZER-systemenheten eller -ingreppet. SAE-händelser som av EAC-kommittén bedömdes som definitivt relaterade till antingen OPTIMIZER-systemet eller OPTIMIZER-ingreppet betraktades som komplikationer.

Endast en komplikation observerades bland FIX-HF-5C2-patienterna. Detta var hos en patient som fick ett mindre hematom vid OPTIMIZER-IPG-implantatplatsen och hölls kvar på sjukhuset över natten för observation efter implantationen av enheten. Hematomet gick i regress utan behandling och inga ytterligare komplikationer förekom i detta fall. EAC-kommittén bedömde händelsen som en ingreppsrelaterad komplikation för att redovisa varför vistelsen på index-sjukhuset förlängdes med ytterligare en dag för observation. Inga OPTIMIZER-enhetsrelaterade allvarliga oönskade händelser (SAE) rapporterades för patienterna med enheten med två elektroder.

Komplikationsfrekvensen i ITT-gruppen i FIX-HF-5C2-studien var således 1,7 % (1/60) med exakt 95 % konfidensintervall (0,0 %, 8,9 %). Som framgår av ***Tabell 11*** var komplikationsfrekvensen i FIX-HF-5C2-studien nominellt lägre än vad som sågs i den föregående studien, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Den lilla samplingsstorleken för FIX-HF-5C2-studien gör det svårt att visa en statistisk skillnad i procentenheter. Den absoluta skillnaden mellan komplikationsfrekvensen för FIX-HF-5C2-studien (1,7 %) och för FIX-HF-5C-studien (10,3 %) är dock kliniskt relevant.

Vi kan därför dra slutsatsen att det primära effektmåttet avseende säkerhet för FIX-HF-5C2-studien uppfylldes och att leverans av CCM via en enhet med två elektroder är lika säker som leverans av CCM-behandling via en enhet med tre elektroder. Dessa resultat kan delvis bero på en minskning av antalet elektroder som implanteras för enheten med två elektroder, såväl som på minskningen av den totala volymen elektroder som införs i det venösa kärlsystemet.

Tabell 11: Säkerhet: ITT-population

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Variabel		**OPTIMIZER med 2 elektroder**	**OPTIMIZER med 3 elektroder**	**P-värde[1]**
Primär säkerhet				
OPTIMIZER-enhets- eller ingreppsrelaterad komplikation under 24 veckor	n (%)	1 (1,7 %)	7 (10,3 %)	0,0660
	[95 % CI]	(0,0 %, 8,9 %)	(4,2 %, 20,1 %)	
Sekundär säkerhet				
SAE med VES eller VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
VES	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

[1]Jämfört med FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-gruppen via Fishers exakta test.
* Värdena utgör antal och procentandelar av patienter. Patienterna räknas endast en gång inom varje kategori.

3.8 Oönskade händelser

Alla icke-allvarliga oönskade händelser samt bedömda allvarliga oönskade händelser i ITT-populationen, rapporterade från centren från studiens startdatum till och med 24 veckor, redovisas i ***Tabell 12*** och ***Tabell 13***. Det totala antalet händelser och antalet och procentandelen av patienter med minst en händelse av den angivna typen anges. Händelsefrekvenserna liknade dem som sågs i både FIX-HF-5C-OPTIMIZER- och kontrollgrupperna. Vid en nominell signifikansnivå på 0,05 var det en lägre procentandel patienter som upplevde ett allvarligt fel i OPTIMIZER-systemet i FIX-HF-5C2-studien än i den tidigare studien (p = 0,03).

Tabell 12: Bedömda allvarliga oönskade händelser, dag 0–168: ITT-population

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontroll		
Variabel	**Antal händelser**	**Patienter[2]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**
Alla	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 %)	
Allmän medicinsk	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 %)	
Arytmi	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 %)	
Förvärrad hjärtsvikt	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 %)	
Allmän kardiopulmonell	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 %)	
Blödning	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 %)	
Neurologisk	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 %)	
Tromboembolism	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 %)	
Lokaliserad infektion	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 %)	
Felfunktion i ICD- eller pacemakersystem	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 %)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontroll		
Variabel	**Antal händelser**	**Patienter[2]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**
Felfunktion i OPTIMIZER-systemet	0	0 (0,0 %)	6	6 (8,1 %)	0,033		-	
		(0,0 %, 6,0 %)		(3,0 %, 16,8 %)				

Programnamn: AE.sas
[1]Jämfört med FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-gruppen via Fishers exakta test.
[2]Antal och procentandelar av patienter. Patienterna räknas endast en gång inom varje kategori.

Tabell 13: Icke allvarliga oönskade händelser, dag 0–168: ITT-population

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontroll		
Variabel	**Antal händelser**	**Patienter[2]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**
Alla	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 %)	
Allmän medicinsk	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 %)	
Arytmi	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 %)	
Förvärrad hjärtsvikt	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 %)	
Allmän kardiopulmonell	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 %)	
Blödning	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 %)	
Neurologisk	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 %)	
Tromboembolism	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 %)	
Lokaliserad infektion	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 kontroll		
Variabel	**Antal händelser**	**Patienter[2]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**	**Antal händelser**	**Patienter**	**P-värde[1]**
Felfunktion i ICD- eller pacemakersystem	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Felfunktion i OPTIMIZER-systemet	0	0 (0,0 %)	3	2 (2,7 %)	0,502		-	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,3 %, 9,4 %)				

Programnamn: AE.sas
[1]Jämfört med FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-gruppen via Fishers exakta test.
[2]Antal och procentandelar av patienter. Patienterna räknas endast en gång inom varje kategori.

Incidensen av alla icke-allvarliga oönskade händelser var signifikant högre i OPTIMIZER-patientgruppen i FIX-HF-5C2-studien än i kontrollgruppen i FIX-HF-5C-studien. Den var inte signifikant högre än incidensen av icke-allvarliga oönskade händelser i OPTIMIZER-gruppen i FIX-HF-5C-studien. Den högre frekvensen hos FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-patienterna jämfört med patienterna i FIX-HF-5C-kontroll-gruppen kan tillskrivas skillnader i allmänna medicinska händelser och lokaliserad infektion. Allmänna medicinska händelser innefattar ett brett spektrum av oönskade händelser, från halsont till allvarligare händelser som kolelitiasis. Kliniskt är det svårt att tolka innebörden av eventuella skillnader rörande allmänna medicinska händelser. Endast en av de fem icke allvarliga lokaliserade infektionerna var enhetsrelaterad (IPG-fickan). Det viktiga är att frekvensen lokaliserade infektioner inte var hög till att börja med och inte skiljde sig signifikant mellan OPTIMIZER-patienterna i FIX-HF-5C2-studien och OPTIMIZER-patienterna i FIX-HF-5C-studien.

4.0 Diskussion

Studien uppnådde sitt primära effektmått för effektivitet, baserat på den presenterade Bayesianska analysen, vilken stöddes av frekventist-analyser. Med avseende på säkerhet förekom inga enhetsrelaterade komplikationer och endast en ingreppsrelaterad komplikation (< 2 %). Detta var signifikant lägre än den frekvens som observerades i FIX-HF-5C-studien av enheten med tre avledningar. Det fanns inga tecken på någon skillnad mellan studie-grupperna med avseende på oönskade händelser eller bedömda allvarliga oönskade händelser, även om FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-gruppen föreföll ha en lägre frekvens allvarliga OPTIMIZER-systemrelaterade händelser än vad som tidigare setts.

Man kan således dra slutsatsen att FIX-HF-5C2-studien uppnådde sina förspecificerade effektmått och att OPTIMIZER Smart-konfigurationen med två elektroder är minst lika säker och effektiv som OPTIMIZER Smart-konfigurationen med tre elektroder, som är godkänd av FDA i P180036.

Peak VO_2 förbättrades mer hos OPTIMIZER-patienterna i den aktuella FIX-HF-5C2-studien än i den tidigare FIX-HF-5C-studiekontrollgruppen, enligt både den Bayesianska och den frekventistiska statistiska analysen.

5.0 Risk-nytta

Fördelarna med OPTIMIZER Smart-konfigurationen med två elektroder är en förbättring av peak VO_2, förbättrat funktionsstatus, vilket framgår av förbättringar i NYHA-funktionsklass, samt en minskad förekomst av ingreppsrelaterade komplikationer jämfört med OPTIMIZER Smart-konfigurationen med tre elektroder (FIX-HF-5C-studien). Riskerna förknippade med OPTIMIZER Smart System liknar de risker som är förknippade med ICD-enheter och pacemakrar, vilka är väldokumenterade i litteraturen. I FIX-HF-5C2-studien var elektroddislokation den primära komplikationen som rapporterades. Inga fall av elektroddislokation rapporterades i FIX-HF-5C2-studien. Det är således uppenbart att de potentiella fördelarna med OPTIMIZER Smart-konfigurationen med två elektroder uppväger de potentiella riskerna.

6.0 Konklusioner

Baserat på resultaten av den häri beskrivna FIX-HF-5C2-studien drar vi följande slutsatser:

1. OPTIMIZER Smart System konfiguration med två elektroder är säker och effektiv för leverans av CCM-behandling till patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass III.
2. Arbetsförmågan förbättras av CCM-behandling levererad via OPTIMIZER Smart System konfiguration med två elektroder, vilket framgår av förbättrad peak VO_2.
3. Leverans av CCM-behandling med systemet med två elektroder är kliniskt effektiv och samma som leverans med enheten med tre elektroder.
4. Komplikationsfrekvenserna är lägre för enheten med två elektroder, möjligen på grund av det reducerade antalet implanterade elektroder.
5. Profilen vad gäller allvarliga oönskade händelser för enheten med två elektroder skiljer sig inte signifikant från den för enheten med tre elektroder.

Referens:
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-registerstudie

Abstrakt

Titel: Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction.

MÅLSÄTTNINGAR:
Modulering av hjärtkontraktilitet (CCM, cardiac contractility modulation), förbättrar symtomen och arbetsförmågan och reducerar antalet vårdtillfällen på sjukhus för hjärtsvikt under en 6-månaders uppföljningsperiod av patienter med symtom enligt NYHA-klass (New York Heart Association) III eller IV, QRS < 130 ms och en ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF) på 25–45 % (FIX-HF-5C-studien). Den aktuella prospektiva registerstudien (CCM-REG) syftade till att utvärdera den långsiktiga inverkan av CCM på vårdtillfällen på sjukhus och mortalitet i verkligheten, för samma population.

METODER och RESULTAT:
Sammanlagt 140 patienter med en LVEF på 25–45 % som får CCM-behandling (CCM-REG25-45) på kliniska indikationer inkluderades. Vårdtillfällen på sjukhus för hjärtsvikt och andra kardiovaskulära orsaker, frågeformuläret Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) samt NYHA-klass utvärderades under 2 år.

Mortaliteten följdes under tre år och jämfördes med prediktioner enligt Seattle Heart Failure Model (SHFM). En separat analys utfördes för patienter med LVEF 35–45 % (CCM-REG35-45) och LVEF 25–35 % (CCM-REG25-34). Vårdtillfällena på sjukhus reducerades med 75 % (från 1,2/patientår året innan till 0,35/patientår under de 2 åren efter CCM, P < 0,0001) i CCM-REG25-45 och med en liknande andel i CCM-REG35-45 (P < 0,0001) och CCM-REG25-34. MLHFQ-poäng och NYHA-klass förbättrades i alla tre grupperna, med progressiva förbättringar över tiden (P < 0,002). Treårsöverlevnaden i CCM-REG25-45 (82,8 %) och CCM-REG24-34 (79,4 %) liknade den som predikterades av SHFM (76,7 %, P = 0,16 respektive 78,0 %, P = 0,81) och var bättre än den predikterade i CCM-REG35-45 (88,0 % jfrt 74,7 %, P = 0,046).

KONKLUSION:
Enligt erfarenheterna från verkligheten ger CCM resultat liknande dem från tidigare studier för patienter med LVEF 25–45 % och QRS < 130 ms; vårdtillfällen på sjukhus för hjärtsvikt och andra kardiovaskulära orsaker reduceras och MLHFQ-poäng och NYHA-klass förbättras. Den totala mortaliteten var jämförbar med den som SHFM predikterade men var lägre än den predikterade för patienter med LVEF 35–45 %.

NYCKELORD:
Vårdtillfällen på sjukhus; vänster kammares ejektionsfraktion; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; överlevnad

Referens:

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