IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

Implantierbarer programmierbarer Pulsgenerator (IPG) OPTIMIZER® Smart

GEBRAUCHSANWEISUNG

Artikelnummer: 13-290-008-de Rev. 10

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
Breitwiesenstraße 19
70565 Stuttgart
Deutschland

OPTIMIZER® ist ein in den USA registriertes Warenzeichen und Eigentum von Impulse Dynamics.
CCM™ ist geistiges Eigentum von Impulse Dynamics

Die in diesem Dokument enthaltenen Informationen können ohne vorherige Ankündigung geändert werden.

Ohne vorherige ausdrückliche Zustimmung von Impulse Dynamics darf kein Teil dieses Handbuches in irgendeiner Form oder Weise, einschließlich elektronischer und mechanischer Methoden, reproduziert oder weitergegeben werden.

Das OPTIMIZER® Smart System und die CCM™-Technologie sind durch verschiedene US-amerikanische Patente geschützt. Sie finden eine aktualisierte Liste mit relevanten Patenten und Patentanträgen auf unserer Patentseite unter: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Bitte lesen Sie vor Verwendung des Gerätes die mitgelieferte Dokumentation vollständig durch.

CE 0344

[2016]

INHALTSVERZEICHNIS

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLE AUF DEN ETIKETTEN 1

1. DAS OPTIMIZER SMART SYSTEM: EIN ÜBERBLICK 3

1.1 Beschreibung des IPG OPTIMIZER Smart 3

1.2 OPTIMIZER Smart IPG Elektrodenanschlüsse 4

1.3 OPTIMIZER Smart IPG: Abmessungen und physikalische Beschaffenheit 4

1.4 OPTIMIZER Smart IPG Batterie 5

1.5 OPTIMIZER Smart IPG Akku: Verhalten 5

1.6 Extrapolierte Akkulebensdauer 6

1.7 Extrapolierte Betriebsdauer des geladenen Akkus 6

1.8 Benutzerprofil und Training 8

2. INDIKATIONEN 8

3. KONTRAINDIKATIONEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN 9

4. WARNHINWEISE 9

4.1 Mögliche Komplikationen bei der Implantation des Geräts 9

4.1.1 Möglicherweise von der Elektrodenimplantation hervorgerufene Vorhof- und Kammerarrhythmien 9

4.1.2 Möglicherweise von CCM™-Signalen hervorgerufene Kammerarrhythmien 10

4.1.3 Möglicherweise von CCM™-Signalen hervorgerufene Vorhofarrhythmien 10

4.2 Umgang mit dem Gerät vor der Implantation 11

4.3 Aufbewahrung und Handhabung 11

4.4 Hinweise zur Verpackung 11

4.5 Resterilisation und Wiederverwendung 12

4.6 Einäscherung 12

5. VORSICHTSMASSNAHMEN 12

5.1 Umweltbedingungen 12

5.2 Elektrokauterisation 13

5.3 RF-Ablation 13

5.4 Diathermie (medizinische Hochfrequenzthermotherapie) 13

5.5 Defibrillation und Kardioversion 14

5.6 Strahlentherapie 14

5.7 Kernspinresonanz (NMR), Magnetresonanztomographie (MRT) 15

5.8 Lithotripsie 15

5.9 Medizinisch-therapeutische Ultraschallanwendungen 15

5.10 Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) 16

5.11 Haushalts geräte 16

5.12 Elektronische Warensicherung / Flughafensicherheitssysteme 16

5.13 Industrie maschinen 16
5.14 Übertragungsgeräte 17
5.15 Funk- und Mobiltelefone 17

6. MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN 17

7. IMPLANTATION DES GERÄTES 18

7.1 Allgemeine Bemerkungen 18
7.2 Öffnen der sterilen Elektrodenverpackung(en) 19
7.3 Öffnen der sterilen Verpackung des OPTIMIZER Smart 19
7.4 Kontrolle des Elektrodensitzes 20
7.4.1 Verwendung des Verlängerungskabels und OPTIMIZER Testgerät 20
7.4.2 Ohne Verwendung des Verlängerungskabels 22
7.5 Anschluss der implantierten Elektroden an den OPTIMIZER Smart IPG 23
7.6 Anlegen der Tasche für den IPG 24
7.7 Einsetzen des OPTIMIZER Smart IPG und Verschließen der Tasche 24

8. EXPLANTATION/AUSTAUSCH DES GERÄTES 25

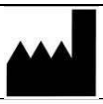
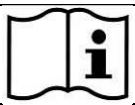
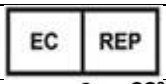
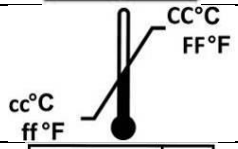
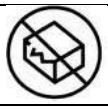
9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKTIONEN UND PROGRAMMOPTIONEN 26

9.1 Betriebsmodi 26
9.2 CCM Aus Status 26
9.3 A/V-Erfassung 26
9.3.1 A/V-Elektroden 27
9.3.2 A/V-Erfassung Parameter 27
9.3.3 Refraktärzeit 27
9.4 CCM™-Abgabeoptionen 27
9.5 Abgabe des CCM™-Signals 28
9.5.1 Kanäle 28
9.5.2 CCM™-Signal Parameter 28
9.5.3 Ausgleichsphase 29
9.5.4 Parameterinteraktion 29
9.6 CCM™-Unterdrückung Parameter 30
9.6.1 Dauer der Unterdrückung des CCM™-Signals (Schläge) 30
9.6.2 Bedingungen, die zur Signalunterdrückung führen 30
9.7 Lokale Signalerkennung 31
9.8 Abgabe von CCM™-Signalen auf Basis lokal erkannter Ereignisse 32
9.8.1 Lokales Ereignis Alarmfenster 32
9.8.2 Refraktärzeiten lokaler Ereignisse 33
9.8.3 Anmerkungen 34
9.8.4 Parameterinteraktion 34

10. SERVICE UND GEWÄHRLEISTUNG 34
10.1 Beschränkte Garantie – Informationen 34
10.2 Verpflichtendes Aufladen der Batterie 35
ANHANG I 36
Physikalische Eigenschaften 36
Batterie 36
Stromverbrauch 37
Abgesicherter Modus 37
Programmierbare Parameter 37
Werks einstellungen 39
Notfallprogrammierung 41
ANHANG II 43
Kommunikationen/Telemetrie 43
ANHANG III 43
Testverfahren für das Gerät / die Geräte-Interaktion: 43
ANHANG IV 44
A. Aktuelle klinische Zusammenfassung: FIX-HF-5C 44
B. Aktuelle klinische Zusammenfassung: FIX-HF-5C2 51
C. CCM-Registrierungsstudie 71

SEITE ABSICHTLICH FREI GELASSEN

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLE AUF DEN ETIKETTEN

SYMBOL	BESCHREIBUNG
	Hersteller
	Herstellungsdatum
	Conformité Européenne 0344 = Nummer der benannten Stelle für Verfahren nach AIMDD
	Gebrauchsanweisung beachten.
	Achtung: bitte mitgelieferte Dokumentation beachten.
	Europäische Vertretung
	Transporttemperaturbegrenzung
	Mit Ethylenoxid sterilisiert
	Zu verwenden bis
	Nicht wiederverwenden
	Modellnummer
	Chargennummer
	Seriennummer
	Hier öffnen
	Drehmomentschlüssel
	Schnittstellenstecker
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist.

SEITE ABSICHTLICH FREI GELASSEN

1. DAS OPTIMIZER SMART SYSTEM: EIN ÜBERBLICK

Das OPTIMIZER Smart System ist auf die Behandlung moderater bis schwerer Herzinsuffizienz ausgelegt. Das System umfasst die folgenden Komponenten:

- Implantierbarer programmierbarer Pulsgenerator (IPG) OPTIMIZER Smart, Modell CCM X10; Schnittstellenstecker, Nr. 2 Drehmomentschlüssel zur Befestigung der implantierten Elektroden
- OMNI Smart Programmiersystem, Modell OMNI™ II (mit OMNI Smart Software)
- OPTIMIZER Smart Ladegerät, Modell Miniladegerät

Der Optimizer SMART IPG ist für zwei handelsübliche ventrikuläre Elektroden ausgelegt, kann aber optional auch mit einer Vorhofelektrode verwendet werden.

1.1 Beschreibung des IPG OPTIMIZER Smart

Der Implantierbare Pulsgenerator (IPG) OPTIMIZER Smart ist ein programmierbares Gerät mit interner Batterie und Telemetriefunktion. Das System ist zur Behandlung von Herzinsuffizienz vorgesehen, einer Erkrankung, bei dem der Herzmuskel nicht ausreichend Blut pumpt, was zu einer Verringerung des Herzzeitvolumens führt. Der OPTIMIZER Smart IPG überwacht die intrinsische Herzaktivität und liefert CCM™-Signale an das Herzgewebe während der ventrikulären absoluten Refraktärzeit, wenn das Herzgewebe nicht aktiviert werden kann, wodurch das CCM™-Signal nicht-exzitatorisch wirkt. Die CCM™-Signalabgabe ist mit der festgestellten lokalen elektrischen Aktivität synchronisiert und kann die gewünschte Wirkung auf das Gewebe erreichen, d.h. die Herzinsuffizienz durch Erhöhung des Herzzeitvolumens oder Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels behandeln.

Der OPTIMIZER Smart IPG ist programmierbar, so dass das medizinische Personal anhand des OMNI Smart Programmiersystems die Funktionsparameter den individuellen Anforderungen der Patienten anpassen kann. Der OPTIMIZER Smart IPG wird von einer wiederaufladbaren Batterie mit Strom versorgt (siehe Abschnitt 1.4). Die Batterie kann transkutan durch induktive Energieübertragung mit dem Ladegerät OPTIMIZER Mini Charger aufgeladen werden.

Der OPTIMIZER Smart IPG und das OMNI Smart Programmiersystem kommunizieren mittels Telemeterie (für weitere Informationen siehe Anhang II). Telemetrie wird sowohl für die Programmierung als auch für die Erhebung diagnosischer Daten durch Geräteabfrage genutzt. Das OMNI Programmiersystem führt ein Systemprotokoll und speichert Standardprogramme für die spätere Nutzung. Darüber hinaus steht eine Option zur Programmierung „sicherer“ Parameter für z.B Notfälle zur Verfügung.

An den OPTIMIZER Smart IPG sind zwei (2) oder drei (3) implantierbare Elektroden angeschlossen. Zwei (2) Elektroden werden in die rechte Herzkammer und eine (1) optionale Elektrode in den rechten Vorhof implantiert. Der OPTIMIZER Smart IPG ist mit Standard-Schrittmacherelektroden mit IS-1-Anschlüssen kompatibel.

Der implantierende Arzt kann eine beliebige Standardelektrode zur ventrikulären Stimulation mit den folgenden technischen Eigenschaften verwenden:

- Bipolare, für die transvenöse, intrakardiale Stimulation zugelassene Elektrode.
- Standard IS -1 bipolarer Anschluss.
- Aktive Fixierung mit distalen, elektrisch aktiven Korkenzieherelektroden mit einer elektrisch aktiven Oberfläche von minimum 3,6 mm^2.
- Distale, mit schwach polarisierendem Material (z. B. Titannitrid oder Iridiumoxid) überzogene Elektroden.

Hinweis: Elektroden für die Abgabe von CCM™-Signalen von OPTIMIZER IPGs müssen im Handel erhältliche Modelle sein, die über die entsprechenden Zulassungen der Kontrollbehörden für den geographischen Standort besitzen, an dem sie eingesetzt werden sollen.

Der implantierende Arzt kann optional eine Vorhofelektrode nach eigenem Ermessen wählen.

1.2 OPTIMIZER Smart IPG Elektrodenanschlüsse

Der Anschlussblock kann drei (3) bipolare IS-1-BI-Anschlüsse aufnehmen. Die Buchsen sind wie folgt markiert:

- „A“: Vorhof
- „V“: Herzkammer
- „LS“: Local Sense (Lokale Signalerkennung)

1.3 OPTIMIZER Smart IPG: Abmessungen und physikalische Beschaffenheit

Höhe (mm)	69,4 ± 2,0
Breite (mm)	47,5 ± 0,5
Dicke (mm)	11,5 ± 0,5
Volumen (cm^3)	30,5 ± 0,5
Gewicht (g)	46 ± 3,0
Exponierte Metalloberfläche[a] (cm^2)	58,1
Röntgen-ID Die Röntgen-ID umfasst die folgenden drei Elemente: • Hersteller-ID von Impulse Dynamics: „ID“ • Modellnummer: „OS“ für OPTIMIZER Smart • Jahrescode: A für 2015, B für 2016, C für 2017 usw.	**ID. OS. Y** „Y“ wird durch den Buchstabencode für das Herstellungsjahr ersetzt (siehe Anhang I).
Materialien in Kontakt mit menschlichem Gewebe[b]	Titan, Epoxidharz, Silikon
Elektrodenanschlüsse	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Bei Verwendung eines unipolaren Kammer- oder Vorhoffühlers dient das Gehäuse des OPTIMIZER Smart Gerätes als indifferente Elektrode. Die lokale Signalerkennung (LS) ist immer bipolar.

[b] Die Biokompatibilität dieser Materialien wurde in Tests bestätigt. Der OPTIMIZER Smart IPG verursacht keinen Temperaturanstieg, durch den das umgebende Gewebe geschädigt werden könnte.

Abbildung 1: OPTIMIZER Smart IPG (Vorderansicht)

Abbildung 2: OPTIMIZER Smart IPG (Rückansicht)

1.4 OPTIMIZER Smart IPG Batterie

Der OPTIMIZER Smart IPG wird durch einen Lithium-Ionen-Akku (Li-Ion), Modell QL0200I-A der FirmaQuallion, mit Spannung versorgt. Die nutzbare Kapazität beträgt 0,2 Ah. Der Stromverbrauch des OPTIMIZER Smart IPG hängt wesentlich von der Energiemenge der abgegebenen CCM™-Signale ab.

1.5 OPTIMIZER Smart IPG Akku: Verhalten

Die Batteriespannung des OPTIMIZER Smart IPG beträgt bei vollständig aufgeladenem Akku rund 4,1 Volt. Sinkt die Batteriespannung auf 3,3 Volt, versetzt sich das Gerät automatisch in den Standby-Modus (OOO) und stellt außer der Kommunikation mit der Programmiereinheit und dem OPTIMIZER Mini Charger alle Funktionen ein. Sobald die Spannung über 3,4 Volt steigt, nimmt das Gerät den normalen Betrieb wieder auf. Sinkt die Batteriespannung auf 3,0 Volt, trennt das Gerät seine Schaltkreisläufe automatisch vom Akku und führt einschließlich der telemetrischen Kommunikation mit der Programmiereinheit und dem OPTIMIZER Miniladegerät keinerlei Funktionen mehr aus. Sobald die Spannung über 3,0 Volt steigt, kehrt das Gerät in den Standby-Modus (OOO) zurück.

Der OPTIMIZER Mini Charger sollte also mindestens einmal in der Woche aufgeladen werden. Auch, wenn das Gerät abgefragt wird und der Batteriestand bei 3,5 Volt oder darunter liegt, sollte das Gerät aufgeladen werden.

1.6 Extrapolierte Akkulebensdauer

Die zu erwartende Lebensdauer des OPTIMIZER Smart IPG wird durch die Lebensdauer des Akkus begrenzt. Die wiederaufladbare Batterie im Optimizer Smart IPG sollte einen Betrieb über mindestens fünfzehn Jahre ermöglichen. Im Laufe der Zeit und bei wiederholtem Laden wird die Batterie des OPTIMIZER Smart IPG ihre Fähigkeit verlieren, die gesamte Aufladekapazität wiederherzustellen.

Mit Beginn des fünfzehnten Betriebsjahres tritt das Gerät die vorgesehene Ersatzperiode ein. Der OPTIMIZER Smart IPG muss ersetzt werden, wenn die Stimulation bei regelmäßigem wöchentlichen Aufladen des Akkus nicht mehr eine Woche lang aufrecht erhalten werden kann. Im fünfzehnten Betriebsjahr muss der Patient daher aufgefordert werden, den OPTIMIZER Smart IPG sieben Tage vor jeder Routinekontrolle vollständig aufzuladen, damit der Arzt prüfen kann, ob das Gerät bei wöchentlichem Aufladen des Akkus noch in der Lage ist, eine volle Woche kardiale Kontraktilitätsmodulations-Therapie durchzuführen.

Der Optimizer Smart IPG muss ersetzt werden, wenn bei regelmäßigem wöchentlichem Aufladen des Akkus die CCM-Therapie nicht mehr für eine Woche lang aufrechterhalten werden kann.

1.7 Extrapolierte Betriebsdauer des geladenen Akkus

Die Betriebsdauer des voll geladenen Akkus kann anhand der folgenden Tabellen abgeschätzt werden. Es handelt sich um eine zurückhaltende Schätzung der Betriebsdauer für den OPTIMIZER Smart IPG bei 5 und 7 Volt.

Für CCM™-Impulse bei 7 Stunden täglicher Einsatzdauer als Funktion der Parallelimpedanz der Elektroden:

Kanäle Impedanz (OHM)	Stimulationsamplitude (V)	Betriebsdauer (Tage)
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

Hier eine entsprechende Schätzung bei fünf Stunden täglicher Einsatzdauer:

Kanäle Impedanz (OHM)	Stimulationsamplitude (V)	Betriebsdauer (Tage)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21

Kanäle Impedanz (OHM)	Stimulationsamplitude (V)	Betriebsdauer (Tage)
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Die Angaben gelten unter folgenden Bedingungen:

- Anzahl der Pulse je CCM™-Impulsfolge: 2
- Phasendauer: 5,14 ms
- Herzschlagfrequenz: 85 bpm

Unter diesen Bedingungen ist die durchschnittliche Stromentnahme aus der Batterie während der Abgabe des CCM™-Signals wie folgt:

VBAT (V)	Impedanz (OHM)	Stimulationsamplitude (V)	Durchschnittliche Stromentnahme (µA)
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

Wird der OPTIMIZER Smart IPG nicht rechtzeitig aufgeladen, kann sich das Gerät in den Standby-Modus (OOO) schalten, wodurch die Abgabe des CCM™-Signals unterbrochen wird. In diesem Fall muss das Gerät erst aufgeladen werden, bevor die Therapie fortgesetzt wird.

1.8 Benutzerprofil und Training

Zu den Bedienern des OPTIMIZER Smart Systems zählen Patienten, Ärzte (und ihnen assistierendes, geschultes medizinisches Personal) sowie Vertreter von Impulse Dynamics. Ärzte, medizinisches Personal und Vertreter des Herstellers müssen mit dem Betrieb von elektronischen medizinischen Geräten, insbesondere IPGs und Programmiereinheiten, vertraut sein.

Ärzte und medizinisches Personal müssen an einem vom Hersteller gesponserten Schulungsprogramm teilgenommen haben, in dem in Theorie und Praxis der technischen Aspekte, Gerätefunktionen und detaillierte Betriebsinstruktionen für den IPG, die Programmiereinheit und das Ladegerät behandelt werden. Der Bedarf an weiteren Schulungen zum OPTIMIZER Smart System wird vom Hersteller auf Grundlage der individuellen Implantationserfahrung und -häufigkeit des implantierenden Arztes-festgelegt.

Die Schulung von Patienten beschränkt sich auf die Verwendung des OPTIMIZER Miniladegeräts. Sie wird nach der Implantation von Vertretern von Impulse Dynamics durchgeführt.

2. INDIKATIONEN[1]

Das OPTIMIZER Smart System ist bei Patienten indiziert, die über 18 Jahre alt sind und bei denen aufgrund einer systolischen linksventrikuläre Dysfunktion trotz entsprechender medikamentöser Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz vorliegt.

Die CCM-Therapie mit dem OPTIMIZER-System verbessert nachweislich den klinischen Status, die funktionelle Kapazität und die Lebensqualität und verhindert die Krankenhauseinweisung bei Patienten mit symptomatischer Linksherzinsuffizienz bei sorgfältig ausgewählten Patienten und in der Hand eines auf Herzinsuffizienz spezialisierten Kardiologen.

Der Leser wird auf Abraham W et al., 2018 (JACC HF) und Anker S et al., 2019 (EJHF) verwiesen, deren Daten die obige Aussage über das Anwendungsgebiet unterstützen. Drei Publikationen (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) zeigen kumuliert 109 Jahre Langzeitbeobachtung bei über 200 Patienten. Darüber hinaus sind Daten von Langzeitbeobachtungen aus zwei Registerstudien (Mueller et al., 2017 und Anker S et al., 2019) verfügbar, die 283 Patienten mit bis zu drei Jahre Nachbeobachtung umfassen. Eine kontinuierliche Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Langzeitanwendung wird in laufenden Post-Market-Studien durchgeführt.

[1] Die Leistung und Sicherheit des OPTIMIZER Smart System beruhen auf klinischen Untersuchungen, die aufgrund der Ähnlichkeiten in Funktion, vorgesehener Verwendung, Gestaltungsmerkmalen sowie CCM-Signalen an den Vorgängersystemen OPTIMIZER IVs und III durchgeführt wurden. Zusammenfassungen dieser Studien sind auf der Website von Impulse Dynamics zu finden.

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

3. KONTRAINDIKATIONEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Die Verwendung des OPTIMIZER Smart System ist **kontraindiziert** bei:

1. Patienten mit mechanischer Trikuspidalklappe.
2. Patienten, bei denen kein Gefäßzugang für die Implantation der Elektroden möglich ist.

4. WARNHINWEISE

4.1 Mögliche Komplikationen bei der Implantation des Geräts

Wie jedem anderen chirurgischen Eingriff geht auch die Implantation eines OPTIMIZER Smart IPG mit einem gewissen Risiko einher. Als Komplikationen bei der Implantation eines IPG werden in der Literatur unter anderem erwähnt: IPG-induzierte, zum Teil lebensbedrohliche Arrhythmien (z. B. Kammerflimmern), Infektionen, Hautnekrosen, Wanderung des Gerätes, Hämatombildung, Serome und histotoxische Reaktionen (siehe auch: Mögliche negative Auswirkungen, Abschnitt 6).

Die Einstellung einer hohen Empfindlichkeit (unter 2 mV) kann die Anfälligkeit des Systems für elektromagnetische Interferenzen erhöhen, so dass eine Signalabgabe entweder verzögert oder ungewollt ausgelöst werden könnte.

Akute und chronische Komplikationen, von denen in der Literatur berichtet wird, sind unter anderem: Elektrodenbruch, Dislokation der Elektrode, Vorhof- oder Kammerperforation sowie seltene Fälle perikardialer Tamponaden. Eine Perforation der Ventrikelwand kann eine direkte Stimulation des Zwerchfellnervs oder des Zwerchfells zur Folge haben. Zeigt sich bei einer Kontrolle eine Änderung der Impedanz, so kann dies auf einen Elektrodenbruch, die Dislokation einer Elektrode, aberrierende Leitung oder auf eine Perforation hinweisen (siehe auch: Mögliche Nebenwirkungen, Abschnitt 6).

In sehr seltenen Fällen (<1 %) kann die transvenöse Anordnung der Elektroden zu einer Venenthrombose mit anschließender oberer Einflussstauung führen.

Ein Fehler beim Auslesen kurz nach der Implantation kann möglicherweise auf die Dislokation einer Elektrode zurückgeführt werden. Das CCM™-Signal kann darüber hinaus aufgrund des Bruchs einer Elektrode ausbleiben.

4.1.1 Möglicherweise von der Elektrodenimplantation hervorgerufene Vorhof- und Kammerarrhythmien

Wie oben festgehalten, kann die Verwendung transvenöser Elektroden Arrhythmien hervorrufen, die, wie Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie, auch lebensbedrohlich sein können. Schraubelektroden wie sie für die Abgabe des CCM™-Signals genutzt werden, können potentiell auch Überleitungsstörungen wie einen Schenkelblock hervorrufen. Solche Überleitungsstörungen können durch eine fluoroskopisch navigierte Implantation minimiert werden, wodurch sichergestellt wird, dass die Elektroden vor der Fixierung korrekt platziert sind, und die Manipulation der Elektroden so zurückhaltend wie möglich erfolgt. Bitte lesen und befolgen Sie alle Anweisungen des Ärztehandbuches für die von Ihnen verwendeten Elektroden im Original, um

das Risiko unerwünschter Ereignisse bei der Elektrodenimplantation so gering wie möglich zu halten.

4.1.2 Möglicherweise von CCM™-Signalen hervorgerufene Kammerarrhythmien

CCM™-Signale sind stärker als typische Stimulationsimpulse und können so eine Aktivierung des Herzmuskelgewebes auslösen, wenn sie außerhalb der absoluten Refraktärzeit abgegeben werden. Das heißt außerhalb der absoluten Refraktärzeit der Herzmuskelzellen können CCM™-Signale signalinduzierte Arrhythmien hervorrufen. (Einige dieser Arrhythmien, wie das Kammerflimmern oder die Tachykardie können lebensbedrohlich sein.) Aus diesem Grund müssen die Parameter für die Abgabe des CCM™-Signals mit unbedingter Sorgfalt festgelegt werden. Am wichtigsten ist hierbei, dass die verschiedenen Einstellungen zur Unterdrückung der Abgabe des CCM™-Signals (z. B. langes AV-Verzögerungsintervall, kurzes AV-Verzögerungsintervall, LS-Alarmfenster, Refraktärzeiten und Empfindlichkeit des intrakardialen EKG) so ausgewählt werden, dass die Abgabe des CCM™-Signals nur nach normalen Schlägen erfolgt, nach ektopischen oder vorzeitigen Schlägen jedoch unterdrückt wird.

CCM™-Signale können zudem Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit des Herzmuskelgewebes hervorrufen. Aus diesem Grund kann die Abgabe von CCM™-Signalen an die Herzscheidewand potentiell einen Schenkelblock mit möglicher Bradykardie zur Folge haben. Aufgrund ähnlicher Mechanismen können CCM-induzierte Änderungen im elektrischen Leitverhalten des Herzmuskels eine Refraktärphase des Gewebes hervorrufen, die das Auftreten von Reentry-Tachyarrhythmien begünstigen können. Wenn während der Elektrodenimplantation CCM™-Signale abgegeben werden sowie bei der ersten Aktivierung des OPTIMIZER Smart IPG und bei anschließenden Folgeuntersuchungen wird empfohlen, den Herzschlagrhythmus des Patienten sorgfältig auf Rhythmusänderungen hin zu überwachen. Ändert sich der ventrikuläre Rhythmus aufgrund des abgegebenen CCM™-Signals, so kann eine Neuplatzierung der Elektroden erforderlich sein sowie die Neuprogrammierung der CCM™-Verzögerung und -Amplitude auf Parameter, die keine Änderungen des ventrikulären Rhythmus beim Patienten hervorrufen.

4.1.3 Möglicherweise von CCM™-Signalen hervorgerufene Vorhofarrhythmien

Vorhof- und supraventrikuläre Arrhythmien könnten theoretisch ausgelöst werden, wenn CCM-induzierte ventrikuläre Aktivität an die Vorhöfe zurückgeleitet wird und so zu einer vorzeitigen atrialen Depolarisation führt. Der OPTIMIZER Smart IPG könnte die ventrikuläre Aktivierung wahrnehmen, die aus dem rückgeleiteten Vorhofereignis hervorgeht und wie programmiert CCM™-Signale abgeben. Darüber hinaus haben starke CCM™-Signale, die durch basal nahe den Vorhöfen implantierte Elektroden abgegeben werden das Potential, die Vorhöfe direkt zu stimulieren. Wird bei der Abgabe des CCM™-Signals durch einen dieser Vorgänge der Vorhof aktiviert und das Vorhofsignal anschließend an die Kammern weitergeleitet, kann dieser Kreislauf zu einer Situation ähnlich einer schrittmacherinduzierten Tachykardie (PMT) führen.

Die wichtigsten Variablen mit Einfluss auf CCM™-Ereignisse, die eine Vorhofaktivierung auslösen können, sind der Ort der Elektrodenplatzierung auf dem rechtsventrikulären Septum, die CCM™-Amplitude und die CCM™-Verzögerung. Zur Verhinderung von CCM™-induzierten Vorhofarrhythmien wird empfohlen, basale Elektrodenpositionen zu meiden. Das Potential des CCM™-Signals zur direkten Vorhofaktivierung kann während der Implantation getestet werden indem das stärkste mögliche CCM™-Signal 20 bis 30 ms länger abgegeben wird, als die LS-CCM-Verzögerung beträgt, mit der der IPG letztlich programmiert wird. Diese Verzögerung muss jedoch das CCM™-Signal und dessen 40 ms lange Ausgleichsphase vollständig innerhalb der absoluten Refraktärzeit platzieren. Bei diesem Vorgehen ist auf möglicherweise auftretende Vorhofaktivierung zu achten. In einem solchen Fall sollten die Verzögerung auf einen längeren Wert eingestellt und das Ausbleiben einer Vorhofaktivierung bestätigt werden. Neben der gebotenen Genauigkeit bei der Elektrodenplatzierung und bei der Programmierung der CCM™-Parameter muss zum Schutz vor CCM™-induzierten Vorhofarrhythmien der Grenzwert für die atriale Tachykardie auf einen ausreichend geringen Wert eingestellt werden.

4.2 Umgang mit dem Gerät vor der Implantation

Implantieren Sie den OPTIMIZER Smart IPG nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist oder wenn das Gerät im Versandkarton aus einer Höhe von 30 cm oder mehr auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Implantieren Sie das Gerät nicht, wenn es nach dem Entpacken auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Beschädigte Verpackungen oder heruntergefallene Geräte müssen an Impulse Dynamics zurückgesendet werden.

4.3 Aufbewahrung und Handhabung

Der OPTIMIZER Smart IPG sollte bei einer Temperatur zwischen 0 C und 40 C aufbewahrt werden. Die Höhe des Luftdrucks und der relativen Feuchtigkeit haben keinen Einfluss auf den OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Hinweise zur Verpackung

Der OPTIMIZER Smart IPG wird in einem Karton geliefert, der das steril verpackte Gerät enthält. Die sterile Verpackung wurde mit Ethylenoxidgas keimfrei gemacht. Zu ihr gehört eine Blisterumverpackung aus TYVEK/PET, die eine weitere Blisterverpackung aus TYVEK/PET enthält.

In dem Ablagekasten befinden sich die folgenden Gegenstände:

- Klebeetiketten zur Dokumentation
- Sterile Verpackung

Der innere Blister enthält:

- einen (1) OPTIMIZER Smart IPG
- einen (1) Allen #2 Drehmomentschlüssel (11 oz-in = 77,68 mNm)
- ein (1) Schnittstellenstecker

Vergewissern Sie sich vor Öffnen der sterilen Packung von deren Unversehrtheit. Eine beschädigte Verpackung könnte deren Sterilität oder die Sterilität des Inhalts beeinträchtigen. Beschädigte Verpackungen müssen an Impulse Dynamics zurückgesendet werden. Versuchen Sie nicht, den Inhalt einer beschädigten sterilen Verpackung zu resterilisieren.

4.5 Resterilisation und Wiederverwendung

Resterilisieren Sie weder den OPTIMIZER Smart IPG, den Schnittstellenstecker noch den Inbusschlüssel.

Ein OPTIMIZER Smart IPG, der aus irgendeinem Grund explantiert wurde, darf nicht in einen anderen Patienten reimplantiert werden.

4.6 Einäscherung

Der OPTIMIZER Smart IPG enthält eine versiegelte chemische Batterie und darf daher nicht verbrannt werden. Vor der Einäscherung eines verstorbenen Patienten muss das Gerät unbedingt in jedem Fall explantiert werden.

5. VORSICHTSMASSNAHMEN

5.1 Umweltbedingungen

Bei der folgenden Besprechung potentieller Gefahren aus der Umgebung steht die größtmögliche Sicherheit des Patienten im Mittelpunkt. Obgleich bei der Entwicklung des OPTIMIZER Smart IPG auf den größtmöglichen Schutz in solchen Gefahrensituationen geachtet wurde, kann gegenüber entsprechenden Risiken keine vollständige Sicherheit garantiert werden.

Hinweis: Der OPTIMIZER Smart IPG sollte nicht in unmittelbarer Nähe zu anderen elektrischen Geräten verwendet werden. Ist keine ausreichende Trennung möglich, muss die Funktion des OPTIMIZER Smart IPG überwacht werden.

Wie jeder andere implantierbare Pulsgenerator kann der OPTIMIZER Smart IPG durch Interferenzen mit magnetischen, elektrischen und elektromagnetischen Signalen in seiner Funktion beeinflusst werden, sofern diese Signale ausreichend stark sind oder deren Eigenschaften denen der Herzaktivität ähneln. Die meisten Interferenzen führen zu einer Unterdrückung der CCM™-Signalabgabe. In seltenen Fällen kann ein Interferenzsignal die Abgabe eines falschen CCM™-Signals verursachen. Darüber hinaus kann die dem IPG durch Interferenzsignale ab einer bestimmten Stärke zugeführte Energiemenge die Kreisläufe des Gerätes und/oder das Gewebe des Herzmuskels im Bereich der Elektroden schädigen. Diese Faktoren sind auch im Patientenhandbuch aufgeführt, und die Risiken sollten im Gespräch mit dem Patienten offen dargelegt werden.

Die Empfindlichkeit eines bestimmten Gerätes ist abhängig von der Position der IPG-Tasche, der Art des Interferenzsignals und den programmierten Betriebsparametern.

Da die potentiellen Ursachen von elektromagnetischen Interferenzen sehr vielfältig sind, kann Impulse Dynamics in diesem Handbuch nicht im einzelnen alle Quellen und deren Wirkung benennen und beschreiben.

Warnung: Die Patienten müssen angewiesen werden, in der Nähe von Geräten und Anlagen, die elektrische oder elektromagnetische Felder erzeugen vorsichtig zu sein. Bereiche, die gemäß ihrer Warnschilder für Träger von Herzschrittmachern (oder anderen implantierbaren Geräten) nicht zugänglich sind, sollten nur nach Einholen eines medizinischen Rats betreten werden.

5.2 Elektrokauterisation

Die Verwendung von Elektrokautern kann eine Unterdrückung des CCM™-Signals erzeugen oder den OPTIMIZER Smart IPG veranlassen, sich in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) zu versetzen [Standby-Modus (OOO) ohne Abgabe von CCM™], was zum Verlust statistischer Daten führen kann. Das Gerät kann beschädigt werden, wenn dem System eine große Energiemenge zugeführt wird.

Die Elektrokauterisierung in nächster Nähe zu einem implantierten OPTIMIZER Smart IPG kann durch die Elektroden auch Radiofrequenzenergie direkt in das Herzmuskelgewebe leiten und dort Verbrennungen und eventuell Arrhythmien hervorrufen. Bei der Elektrokauterisierung dürfen nur kurze Signalimpulse abgegeben werden und die neutrale Elektrode muss so platziert sein, dass die Stromwirkung auf den OPTIMIZER Smart IPG und die angeschlossenen Elektroden so gering wie möglich ist. Das Risiko unerwünschter Ereignisse kann durch ein Umschalten des OPTIMIZER Smart IPG in den Standby-Modus (OOO) verringert werden. Der periphere Puls des Patienten sollte während der Maßnahme überwacht werden. Im direkten Anschluss muss der korrekte Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG kontrolliert werden. Hat sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt, muss es zurückgesetzt werden.

5.3 RF-Ablation

Die RF-Ablation kann eine Unterdrückung des CCM™-Signals erzeugen oder den OPTIMIZER Smart IPG veranlassen, sich in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) zu versetzen [Standby-Modus (OOO) ohne Abgabe von CCM™], was zum Verlust statistischer Daten führen kann Bei entsprechend großer Energieeinspeisung in das System, kann das Gerät beschädigt werden. Wird eine RF-Ablation in nächster Nähe zu den Elektroden durchgeführt, kann über die Elektrodenenden Radiofrequenzenergie in den Herzmuskel geleitet werden und dort Verbrennungen und eventuell zu Arrhythmien hervorrufen.

Ist eine RF-Ablation absolut erforderlich, muss die neutrale Elektrode so platziert werden, dass der Strom der durch den OPTIMIZER Smart IPG und durch die Elektroden fließt, so gering wie möglich ist. Der direkte Kontakt zwischen dem Ablationskatheter und dem OPTIMIZER Smart IPG oder den angeschlossenen Elektroden ist zu vermeiden. Das Risiko unerwünschter Ereignisse kann durch ein Umschalten des OPTIMIZER Smart IPG in den Standby-Modus (OOO) verringert werden. Der periphere Puls des Patienten sollte während der Maßnahme überwacht werden. Im direkten Anschluss muss der korrekte Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG kontrolliert werden. Hat sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt, muss es zurückgesetzt werden.

5.4 Diathermie (medizinische Hochfrequenzthermotherapie)

Die medizinische Diathermie ist bei Patienten mit implantierten Geräten generell nicht angezeigt. Die Folgen einer so intensiven Energieeinwirkung auf den OPTIMIZER Smart

IPG kann nicht vorher gesagt werden. Obgleich Schäden an der Verschaltung des IPG und/oder am Herzmuskel eher unwahrscheinlich sind, können sie dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Soll trotz dieser Gegenanzeige eine Diathermieanwendung durchgeführt werden, darf sie nicht in nächster Nähe des OPTIMIZER Smart IPG und der Elektroden erfolgen. Das Risiko unerwünschter Ereignisse kann durch ein Umschalten des OPTIMIZER Smart IPG in den Standby-Modus (OOO) verringert werden. Der periphere Puls des Patienten sollte während der Maßnahme überwacht werden. Im direkten Anschluss muss der korrekte Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG kontrolliert werden. Hat sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt, muss es zurückgesetzt werden.

5.5 Defibrillation und Kardioversion

Jedes implantierte Gerät kann durch externe Kardioversion oder Defibrillation beschädigt werden. Zusätzlich können der Herzmuskel im Bereich der Elektrodenenden und/oder das Gewebe im Bereich des implantierten Gerätes verletzt werden. Auch Signalgrenzwerte könnten dadurch verändert werden. Der Defibrillationsstrom kann den OPTIMIZER Smart IPG veranlassen, sich in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) zu versetzen [Standby-Modus (OOO) ohne Abgabe von CCM™], was zum Verlust statistischer Daten führen kann. Das System kann durch die Einwirkungen beschädigt werden.

Diese Schäden können nicht durch eine besondere Platzierung der Defibrillationselektroden vermieden werden. Zur Verringerung des Risikos wird empfohlen, die Elektrodenpads so weit wie möglich vom OPTIMIZER Smart IPG entfernt zu platzieren. Die Pads müssen so positioniert werden, dass sich der OPTIMIZER Smart IPG nicht auf dem direkten Pfad des Defibrillationsstroms befindet.

Nach der Defibrillation sollte die Funktion des OPTIMIZER Smart IPG streng überwacht werden. Im unwahrscheinlichen Fall einer unnormalen Funktionsweise könnte eine Neuanordnung (oder Umplatzierung) der Elektroden sowie die Neuprogrammierung des IPG erforderlich sein. Wenn festgestellt wird, dass sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt hat, muss es zurückgesetzt werden.

Interne Defibrillation kann das Gerät nicht beschädigen.

5.6 Strahlentherapie

Warnung: Medizinisch-therapeutische Geräte, die ionisierende Strahlung erzeugen, wie Linearbeschleuniger und Kobaltgeräte für die Behandlung bösartiger Erkrankungen, können die in den meisten implantierbaren Geräten verwendeten Schaltkreisläufe beschädigen. Aufgrund der kumulativen Wirkung hängt es sowohl von der Häufigkeit der Bestrahlung als auch von der Gesamtstrahlungsmenge ab, ob und in welchem Umfang Schäden auftreten. Bitte seien Sie sich der Tatsache bewusst, dass bestimmte Arten von Schäden nicht unmittelbar feststellbar sind. Auch die von einigen Gerätetypen zur Steuerung der Strahlung erzeugten elektromagnetischen Felder können die Funktion des OPTIMIZER Smart IPG beeinflussen.

Von einer vorübergehenden Interferenz bis hin zu dauerhaften Schäden kann eine Strahlentherapie weitreichende Auswirkungen haben. Es ist daher ratsam, den OPTIMIZER Smart IPG bei einer Strahlentherapie lokal gegen die Strahlenwirkung

abzuschirmen. Während und nach einer Strahlenbehandlung muss die Funktion des IPG überwacht werden. Ist die Bestrahlung von Gewebe in der näheren Umgebung des implantierten Gerätes erforderlich, könnte es angebracht sein, den IPG zu versetzen.

5.7 Kernspinresonanz (NMR), Magnetresonanztomographie (MRT)

Die starken magnetischen Felder und elektromagnetischen Signale, die bei magnetischen Resonanzverfahren zum Einsatz kommen, können die Abgabe des CCM™-Signals unterdrücken oder den OPTIMIZER Smart IPG veranlassen, sich in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) zu versetzen [Standby-Modus (OOO) ohne Abgabe von CCM™], was zum Verlust statistischer Daten führen kann. Es bestehen zudem Risiken, dass sich das Gerät überhitzt oder wandert und dass gefährliche elektrische Ströme in die implantierten Elektroden induziert werden. Es ist zwar unwahrscheinlich, doch auch die Schaltkreisläufe können beschädigt werden. Um keine Risiken einzugehen, sollte die Anwendung von Kernspinverfahren bei Patienten mit einem implantierten OPTIMIZER Smart IPG vermieden werden. Ist die Anwendung eines Kernspinverfahrens unbedingt erforderlich, kann das Risiko des Eintretens unerwünschter Ereignisse verringert werden, indem der OPTIMIZER Smart IPG in den Standbymodus (OOO) versetzt wird. Während der Anwendung des Verfahrens muss der periphere Puls des Patienten überwacht werden. Unmittelbar danach muss geprüft werden, ob der OPTIMIZER Smart IPG korrekt funktioniert. Wenn festgestellt wird, dass sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt hat, muss es zurückgesetzt werden.

5.8 Lithotripsie

Warnung: Die direkte Einwirkung von Stoßwellen kann den OPTIMIZER Smart IPG beschädigen. Ein implantiertes Gerät, dass sich nicht auf dem direkten Pfad der Stoßwellen befindet, stellt keine eindeutige Gegenanzeige für eine Lithotripsie dar. Wird der OPTIMIZER Smart IPG vorsorglich in den Standbymodus (OOO) versetzt, kann das Risiko unerwünschter Ereignisse verringert werden. Während der Anwendung des Verfahrens muss der periphere Puls des Patienten überwacht werden. Unmittelbar danach muss geprüft werden, ob der OPTIMIZER Smart IPG korrekt funktioniert. Wenn festgestellt wird, dass sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt hat, muss es zurückgesetzt werden.

5.9 Medizinisch-therapeutische Ultraschallanwendungen

Warnung: Die direkte Einwirkung von Ultraschallwellen kann den OPTIMIZER Smart IPG beschädigen. Darüber hinaus stellt eine unerwartete Bündelung des Ultraschallstrahls ein Verletzungsrisiko für den Patienten dar.

Medizinisch-therapeutische Ultraschallanwendungen sind möglich, sofern sich das implantierte Gerät deutlich außerhalb und fern des Ultraschallfeldes befindet. Wird der OPTIMIZER Smart IPG vorsorglich in den Standbymodus (OOO) versetzt, kann das Risiko unerwünschter Ereignisse verringert werden. Während der Anwendung des Verfahrens muss der periphere Puls des Patienten überwacht werden. Unmittelbar danach muss geprüft werden, ob der OPTIMIZER Smart IPG korrekt funktioniert. Wenn festgestellt wird, dass sich das Gerät in den Modus „DOWN“ (HERUNTERGEFAHREN) versetzt hat, muss es zurückgesetzt werden.

5.10 Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

Eine TENS-Therapie ist bei Patienten mit implantierten elektrischen Geräten generell nicht angezeigt. Insbesondere hochfrequente Impulse, die bei einer TENS-Therapie an den Körper abgegeben werden, können den zuverlässigen Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG sowie der Elektroden beeinträchtigen.

Kommt dennoch ein TENS-Gerät zum Einsatz, müssen dessen Elektroden so weit wie möglich vom OPTIMIZER Smart IPG und seinen Elektroden entfernt angebracht werden. Um den Strompfad so gut wie möglich zu begrenzen, müssen die TENS-Elektroden möglichst dicht beieinander angebracht werden. Während der Anwendung des Verfahrens muss der periphere Puls des Patienten sorgfältig überwacht werden. Wird der OPTIMIZER Smart IPG vorsorglich in den Standbymodus (OOO) versetzt, kann das Risiko unerwünschter Ereignisse verringert werden.

5.11 Haushalts geräte

Privat und gewerblich genutzte Mikrowellenkochgeräte beeinträchtigen die Funktion des OPTIMIZER Smart IPG nicht, sofern sie sich in einem guten Zustand befinden und zweckgemäß verwendet werden. Selbst Mikrowellenenergie, die aus einem stark beschädigten Mikrowellengerät direkt auf den IPG strahlt, beschädigt das Gerät nicht. Die Messfunktionen können jedoch beeinträchtigt werden, was sich wiederum auf die Abgabe des CCM™-Signals auswirken könnte.

Patienten mit einem implantierten OPTIMIZER Smart IPG sollten jedoch darauf hingewiesen werden, keine Induktionsherde zu benutzen oder in deren unmittelbare Nähe zu kommen, da dies zu Störungen führen könnte.

Patienten mit einem implantierten OPTIMIZER Smart IPG müssen darauf hingewiesen werden, dass einige elektrische Rasiergeräte, Elektrowerkzeuge und elektrische Zündungssysteme, einschließlich derer von Benzinmotoren, Interferenzen verursachen können. Generell dürfen Patienten mit einem implantierten OPTIMIZER Smart IPG Benzinmotoren nutzen, sofern an allen vorgesehenen Stellen Schutzhauben, Blenden und sonstige Abschirmeinrichtungen vorhanden sind.

5.12 Elektronische Warensicherung / Flughafensicherheitssysteme

Bestimmte Arten von Warensicherungssysteme, darunter solche, die an den Ein- und Ausgängen von Geschäften, Bibliotheken und anderen Einrichtungen platziert sind, sowie Flughafensicherheitssysteme können die Funktion des OPTIMIZER Smart IPG stören. Meist unterdrücken die Interferenzen die Abgabe des CCM™-Signals. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie diese Systeme mit normaler Geschwindigkeit passieren müssen, also nicht langsam hindurch gehen dürfen. Vor Passieren der Flughafensicherheitssysteme muss das Sicherheitspersonal am Flughafen davon in Kenntnis gesetzt werden, dass der Patient ein implantiertes Gerät trägt und der Implantat-Ausweis muss vorgezeigt werden.

5.13 Industrie maschinen

Hochspannungsleitungen, Elektro- und Lichtbogenschweißgeräte, elektrische Schmelzöfen und Anlagen zur Stromerzeugung können den Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG stören. Aus diesem Grund müssen die Feldstärken und

Modulationseigenschaften aller elektromagnetischer Felder bekannt sein, denen ein Patient am Arbeitsplatz oder aufgrund seines Lebenswandels ausgesetzt ist. Patienten müssen vor diesen Risiken ausdrücklich gewarnt werden oder der OPTIMIZER Smart IPG muss so eingestellt werden, dass er möglichst störunanfällig ist.

5.14 Übertragungsgeräte

Kommunikationsanlagen wie Radio- und Fernsehsendeanlagen (einschließlich Amateurfunkanlagen, Mikrowellensender und CB-Funkanlagen mit Endstufentechnik) und auch Radaranlagen können den Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG stören. Aus diesem Grund müssen die Feldstärken und Modulationseigenschaften aller elektromagnetischer Felder bekannt sein, denen ein Patient am Arbeitsplatz oder aufgrund seines Lebenswandels ausgesetzt ist. Patienten müssen vor diesen Risiken ausdrücklich gewarnt werden oder der OPTIMIZER Smart IPG muss so eingestellt werden, dass er möglichst störunanfällig ist.

5.15 Funk- und Mobiltelefone

Funk- und andere Mobiltelefone können den Betrieb des OPTIMIZER Smart IPG stören. Ursache können sowohl die von den Telefonen ausgehenden Funkwellen als auch die Magnete der Telefonlautsprecher sein. Mögliche Auswirkungen können die Unterdrückung oder Unregelmäßigkeiten bei der Abgabe des CCM™-Signals sein, wenn sich das Telefon sehr nahe (weniger als 25 cm) an einem OPTIMIZER Smart IPG und dessen Elektroden befindet. Aufgrund der großen technischen Vielfalt im Bereich der Mobiltelefonie und angesichts der großen Unterschiede in der körperlichen Konstitution der Patienten ist es unmöglich, allgemein gültige Empfehlungen auszusprechen.

Es ist generell ratsam, dass Patienten mit einem implantierten OPTIMIZER Smart IPG, die ein Mobiltelefon verwenden möchten, dieses an das Ohr auf der dem Implantationsort gegenüberliegenden Körperseite halten. Patienten sollten ein Telefon nicht in einer Brusttasche oder mit einem Gürtel an Stellen tragen, die sich näher als 25 cm am implantierten IPG befinden, denn einige Telefone senden auch dann Signale, wenn sie zwar nicht im Gebrauch, aber eingeschaltet sind.

Im Vergleich zu kleineren Mobiltelefonen, senden tragbare und Funktelefone (permanent im Auto oder auf einem Boot installiert) für gewöhnlich mit stärkerem Signal. Solche Telefone sollten mit einem Abstand von mindestens 50 cm zwischen der Antenne und dem implantierten IPG gehalten werden.

6. MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN

Nebenwirkungen aufgrund des chirurgischen Eingriffs sind hier entsprechend ihres klinischen Schweregrads angegeben:

1. Tod
2. Arrhythmien (Brady- oder Tachykardie einschließlich Fibrillation)
3. Schlaganfall oder TIA (Transitorische ischämische Attacke)
4. Lungenversagen/Ventilationsversagen
5. Vorhof-/Kammerperforation rechts

6. Blutung
7. Infektion
8. Pleura- oder Perikarderguss
9. Pneumothorax

Weitere Nebenwirkungen, die möglicherweise begleitend mit der Abgabe des CCM™-Signals auftreten, sind entsprechend ihres klinischen Schweregrads in der folgenden Tabelle angegeben:

1. Abnorme Herzfunktion
2. Atriale und ventrikuläre Tachyarrhythmie
3. Atriale und ventrikuläre Bradyarrhythmie
4. Verschlechterung der Herzinsuffizienz
5. Schädigung des Herzmuskelgewebes
6. Brustschmerz

7. IMPLANTATION DES GERÄTES

7.1 Allgemeine Bemerkungen

Im Allgemeinen wird der OPTIMIZER Smart IPG rechtspektoral implantiert. Ein Vena-subclavia-Zugang ist dem Zugang durch die Vena axillaris oder die Vena cephalica vorzuziehen, denn es müssen insgesamt zwei intrakardiale Elektroden verlegt werden. Eine Vorhofelektrode kann optional im rechten Herzohr platziert werden. Rechtsventrikulär werden zwei Elektroden für die Verabreichung des CCM™-Signals verlegt, eine davon möglichst in der anterior septalen, die andere in der posterior septalen Region, ungefähr auf halber Höhe zwischen Basis und Apex. Es können auch beide Elektroden entweder in anterior oder posterior septaler Position platziert werden, sofern sie mindestens 2 cm voneinander entfernt liegen. Bei Patienten mit einem implantierten ICD muss sichergestellt werden, dass CCM-Elektroden und ICD-Elektrode räumlich weit genug voneinander getrennt sind.

Warnung: Vermeiden Sie das Subclavian-Crush-Syndrom durch eine korrekte Verlegung der Elektroden. Patienten müssen nach der Implantation engmaschig überwacht werden.

Warnung: Gehen Sie beim Platzieren der Elektroden sorgsam vor, um eine Erweiterung des Steroiddepots oder die Bildung eines Blutgerinnsel zu verhindern, die das Zurückziehen der Korkenzieherelektrode unmöglich machen könnten.

Warnung: Vermeiden Sie eine längere Manipulation der Elektroden und Katheter im Gefäßsystem, um die Bildung einer Venenthrombose zu vermeiden.

Warnung: Elektroden und Katheter müssen während der Implantation besonders vorsichtig bewegt werden, um eine Perforation der rechtsventrikulären Wand zu vermeiden. Lassen Sie nach der Implantation Röntgenaufnahmen anfertigen, führen Sie ein Echokardiogramm durch und Fragen Sie das Gerät nach der Implantation ab, um mögliche Perforationen auch ohne entsprechende Symptomatik feststellen zu können.

Warnung: Um eine Schädigung der Blutgefäße und Hämorrhagien zu vermeiden, müssen Katheter und Elektroden mit größter Vorsicht in Arterien und Venen eingeführt werden.

7.2 Öffnen der sterilen Elektrodenverpackung(en)

Kontrollieren Sie die Verpackungen vor dem Öffnen für die Implantation auf sichtbare Schäden. Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers. Sofern durch den Hersteller nicht anders angegeben, gehen Sie bei jeder sterilen Verpackung folgendermaßen vor:

- Öffnen Sie den Ablagekasten außerhalb des sterilen Bereiches und entnehmen Sie die Formschale aus TYVEK/PET.
- Ziehen Sie die TYVEK-Abdeckung an der Lasche von der äußeren Formschale ab. Dabei darf die innere sterile Verpackung nicht berührt werden.
- Öffnen Sie unter strenger Anwendung steriler Technik die innere sterile Blisterverpackung und machen Sie sie der Operationsschwester zugänglich. An der Vertiefung neben der geformten Lasche kann die TYVEK/PET-Verpackung mit einer Zange/Pinzette aus der äußeren Schale entnommen werden.
- Ziehen Sie die innere Abdeckung an der Lasche beginnend ab.
- Entnehmen Sie die Elektrode aus der inneren Verpackung und legen Sie sie auf eine sterile, fusselfreie Unterlage.

7.3 Öffnen der sterilen Verpackung des OPTIMIZER Smart

Der OPTIMIZER Smart IPG wird in einem Karton geliefert, der die sterile, mit Ethylenoxidgas keimfrei gemachte Verpackung des Gerätes enthält. Die sterile Verpackung setzt sich aus einer äußeren und einer inneren TYVEK/PET Blisterverpackung zusammen Kontrollieren Sie die Verpackung vor dem Öffnen für die Implantation auf sichtbare Schäden. Kontaktieren Sie Ihren Vertreter von Impulse Dynamics, falls die Verpackung oder das Sigel beschädigt sind. Der innere Blister enthält:

- einen (1) OPTIMIZER Smart IPG
- einen (1) Allen #2 Drehmomentschlüssel (11 oz-in = 77,68 mNm)
- ein (1) Schnittstellenstecker

Öffnen Sie den Karton außerhalb des sterilen Bereiches und entnehmen Sie die Formschale aus TYVEK/PET. Gehen Sie zum Öffnen der sterilen Verpackung wie folgt vor:

- Ziehen Sie die TYVEK-Abdeckung an der Lasche beginnen von der äußeren Formschale ab. Dabei darf die innere sterile Verpackung nicht berührt werden.
- Machen Sie die innere sterile Blisterverpackung unter strenger Anwendung steriler Technik der Operationsschwester zugänglich. Die innere TYVEK/PET-Verpackung kann an der Vertiefung neben der geformten Lasche mit einer Zange/Pinzette aus der äußeren Formschale entnommen werden.
- Ziehen Sie die innere Abdeckung an der Lasche beginnend ab.
- Entnehmen Sie den OPTIMIZER Smart IPG und das Zubehör.

7.4 Kontrolle des Elektrodensitzes

Hinweis: Das kontaktlose Programmierelement („Wand“) des OMNI Smart Programmiersystems ist nicht steril und kann nicht sterilisiert werden. Das Programmierelement muss in eine sterile Hülle gesteckt werden, bevor es in den sterilen Bereich gebracht werden kann.

Halten Sie das Programmierelement über den IPG. Bitten Sie denjenigen, der das Programmiersystem bedient (außerhalb des sterilen Bereichs), die Elektrodenimpedanzen zu messen und sicherzustellen, dass der Wert angemessen ist.

Hinweis: Jede deutliche Abweichung der Elektrodenimpedanz bei einer späteren Kontrolle könnte auf eine Dislokation einer Elektrode oder auf ein anderes Problem hinweisen, das weiterer Untersuchungen bedarf.

7.4.1 Verwendung des Verlängerungskabels und OPTIMIZER Testgerät

- Öffnen Sie unter strenger Anwendung steriler Technik die sterile Verpackung des Verlängerungskabels und machen Sie es der Operationsschwester zugänglich.
- Bitten Sie die OP-Schwester/Person im Sterilbereich, den grauen LEMO-Stecker an den Supporttechniker außerhalb des Sterilbereichs weiterzureichen.
- Der LEMO-Stecker wird mit dem IS-1-Adapterkabel des OPTIMIZER Testgerätes verbunden.
- Eine Person im Sterilbereich schließt die Krokodilklemmen des LEC an die implantierten Elektroden und folgt dabei folgenden Anweisungen:
    - Verbinden Sie die als „RV-Elektrode“ implantierte Elektrode mit den Krokodilklemmen mit ROTEN (Spitze) und SCHWARZEN (Ring) Farbetiketten.
    - Verbinden Sie die als „LS-Elektrode“ implantierte Elektrode mit den Krokodilklemmen mit GELBEN (Spitze) und GRÜNEN (Ring) Farbetiketten.
    - Wenn eine Vorhofelektrode verwendet wird, verbinden Sie die als „Vorhof-Elektrode“ implantierte Elektrode mit Krokodilklemmen mit BLAUEN (Spitze) und WEIßEN (Ring) Farbetiketten.

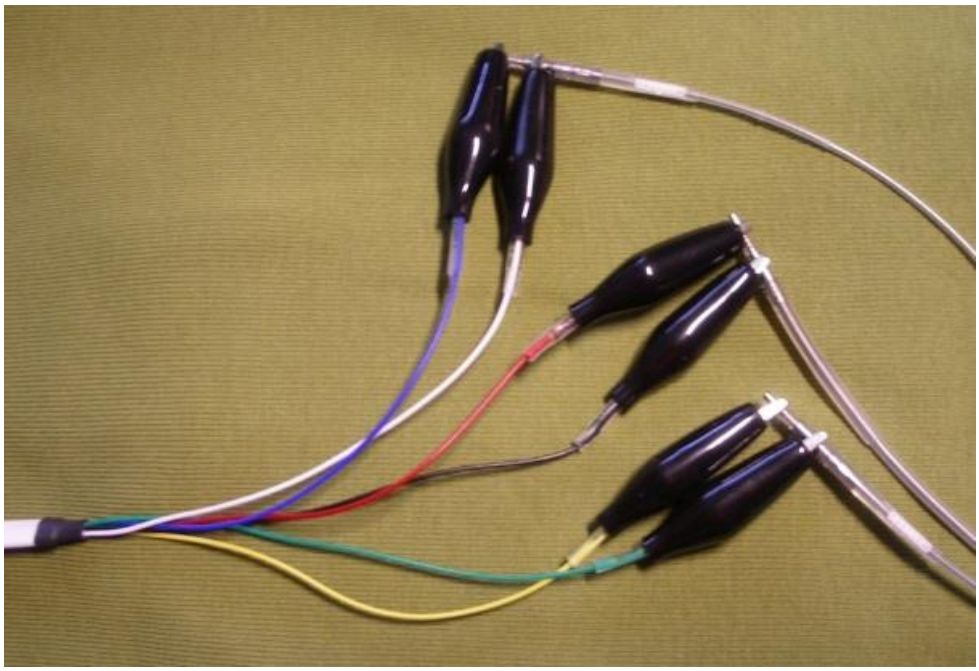


Abbildung 3: Krodokilklemme des Verlängerungskabels verbunden mit den Elektroden

- Der unterstützende Techniker sollte nun in der Lage sein, das OPTIMIZER Testgerät abzufragen und die Marker aller 2 (3) implantierten Elektroden zu sehen.

Hinweis: Eine endgültige Entscheidung, welche Elektrode als RV oder LS ausgewiesen werden soll, sollte darauf beruhen, welche Elektrode das elektrische Signal von der Herzkammer früher erfasst. Im Allgemeinen sollte die RV-Elektrode das Signal von der Herzkammer früher als die LS-Elektrode erfassen.

- Bitten Sie denjenigen, der das Programmiersystem bedient (außerhalb des sterilen Bereichs), das Programmierelement über dem OPTIMIZER Testgerät zu platzieren und abzufragen.
- Messen Sie die Wahrnehmungswerte der Elektrode und vergewissern Sie sich, dass sie ausreichend sind.
- Stellen Sie die Wahrnehmungswerte jeder Elektrode so ein, dass eine konsistente Erfassung der elektrischen Herzsignale erreicht wird. Starten Sie dann die Therapie der kardialen Kontraktilitätsmodulation mit einer geringen Amplitude von 5,0 V.
- Messen Sie die Elektrodenimpedanzen und überprüfen Sie, ob sie innerhalb der erwarteten Werte liegen.

Hinweis: Jede deutliche Abweichung bei der Elektrodenimpedanz oder bei den Wahrnehmungswerten bei einer späteren Kontrolle könnte auf eine Verlagerung einer Elektrode oder auf ein anderes Problem hinweisen, das weiterer Untersuchungen bedarf.

- Fragen Sie den Patienten, ob er eine Empfindung hat, während das OPTIMIZER Testgerät die kardiale Kontraktilitätsmodulations-Therapie durchführt. Wenn der Patient von keiner Empfindung berichtet, erhöhen Sie die Amplitude von CCM™ auf 7,5 V und wiederholen Sie die Empfindungsprüfung.
- Spricht der Patient von Unbehagen oder irgendeiner anderen Art von Empfindung, identifizieren Sie die verursachende Elektrode durch Deaktivierung der CCM™-Abgabe an den V-Kanal. Zeigt dies keine Wirkung, aktivieren Sie den V-Kanal erneut und deaktivieren Sie den LS-Kanal. Wenn möglich, sollte die Leitung, die Empfindungen hervorruft, neu platziert werden, damit die Therapie der kardialen Kontraktilitätsmodulation mit der maximalen Amplitude durchgeführt werden kann.
- Sobald die Elektroden neu platziert sind, kann das Verlängerungskabel von den Elektroden getrennt werden. Befestigen Sie jede Elektrode an ihrer jeweiligen Verankerung. Reinigen Sie die Elektrode vor Befestigung der Verankerung mit steriler Kochsalzlösung. Befestigen Sie die Verankerung mit zwei nicht absorbierbaren Ligaturen und ziehen Sie sie vorsichtig fest – **Nicht zu fest anziehen**.

7.4.2 Ohne Verwendung des Verlängerungskabels

Hinweis: Das kontaktlose Programmierelement („Wand“) des OMNI Smart Programmiersystems ist nicht steril und kann nicht sterilisiert werden. Das Programmierelement muss in eine sterile Hülle gesteckt werden, bevor er in den sterilen Bereich gebracht werden kann.

- Verbinden Sie die implantierten Elektroden mit dem OPTIMIZER Smart IPG (siehe Details unter 7.5).
- Halten Sie das Programmierelement über den IPG.
- Bitten Sie die Person, die die Programmiereinheit bedient (außerhalb des sterilen Bereichs), folgende Schritte durchzuführen:
    - Messen Sie die Wahrnehmungswerte der Elektrode und stellen Sie sicher, dass sie ausreichend sind.
    - Stellen Sie die Wahrnehmungswerte jeder Elektrode so ein, dass eine konsistente Erfassung der elektrischen Herzsignale erreicht wird. Starten Sie dann die Therapie der kardialen Kontraktilitätsmodulation mit einer geringen Amplitude von 5,0 V.
    - Messen Sie die Elektrodenimpedanzen und überprüfen Sie, ob sie innerhalb der erwarteten Werte liegen.

Hinweis: Jede deutliche Abweichung bei der Elektrodenimpedanz oder bei den Wahrnehmungswerten bei einer späteren Kontrolle könnte auf eine Verlagerung einer Elektrode oder auf ein anderes Problem hinweisen, das weiterer Untersuchungen bedarf.

- Fragen Sie den Patienten, ob er eine Empfindung hat, während das OPTIMIZER Testgerät die kardiale Kontraktilitätsmodulations-Therapie durchführt. Wenn der Patient von keiner Empfindung berichtet, erhöhen Sie die Amplitude von CCM™ auf 7,5 V und wiederholen Sie die Empfindungsprüfung.
- Spricht der Patient von Unbehagen oder irgendeiner anderen Art von Empfindung, identifizieren Sie die verursachende Elektrode durch Deaktivierung der CCM™-Abgabe an den V-Kanal. Zeigt dies keine Wirkung, aktivieren Sie den V-Kanal erneut und deaktivieren Sie den LS-Kanal. Wenn möglich, sollte die Leitung, die Empfindungen hervorruft, neu platziert werden, damit die Therapie der kardialen Kontraktilitätsmodulation mit der maximalen Amplitude durchgeführt werden kann.

7.5 Anschluss der implantierten Elektroden an den OPTIMIZER Smart IPG

Wichtige Hinweise:

- Stecken Sie beim Anziehen oder Lockern der Feststellschrauben den Kopf des Drehmomentschlüssels immer vollständig auf die Schraube auf und richten Sie den Schlüssel an der Längsachse der Schraube aus. Den Schlüssel beim Aufsetzen nicht verkanten.
- Bevor Sie die IS-1-BI-Elektrodenanschlüsse einstecken, kontrollieren Sie, dass keine Stellschrauben in eine der Aussparungen des IPG hineinragen (siehe Darstellung des IPG). Drehen Sie Schrauben, die über die Wand in die Vertiefung des Gerätekopfes ragen, mit dem Innensechskantschlüssel entgegen dem Uhrzeigersinn tiefer ein. Drehen Sie die Stellschrauben nur so weit, dass der Kopf nicht mehr in den Hohlraum des Gerätekopfes ragt. Drehen Sie die Schrauben nicht vollständig aus dem Block heraus.
- In die Anschlussbuchsen des IPG dürfen ausschließlich die Anschlüsse der implantierbaren Elektroden (oder Schnittstellenstecker) gesteckt werden.

Hinweis: Wenn die Anschlüsse korrekt befestigt sind, beträgt die Haltekraft in den Buchsen mindestens 10 N.

Reinigen Sie die Elektrodenanschlüsse mit sterilem destillierten Wasser (wenn Sie Salzlösung verwenden, reiben Sie die Anschlüsse anschließend mit einem chirurgischen Schwamm trocken). Stecken Sie dann jeden Anschluss in die entsprechende Buchse auf dem IPG. Achten Sie darauf, dass die Stecker der Anschlussverbindungen im Inneren über die Buchsenenden hinaus eingeführt werden.

Hinweis: Vergewissern Sie sich vor dem Anziehen der Stellschrauben, dass die Steckerstifte der Elektroden vollständig in das Buchsenterminal des OPTIMIZER Smart IPG eingesteckt sind.

Ziehen Sie die Stellschrauben mit dem in der Packung enthaltenen Drehmomentschlüssel der Größe 2 fest. Drehen Sie den Drehmomentschlüssel im Uhrzeigersinn, bis ein deutliches Klicken wahrnehmbar ist. Dadurch wird ein Überdrehen der Schraube

verhindert. Ziehen Sie vorsichtig an der Zugentlastung der Elektroden, um sicherzugehen, dass sie sicher in der Buchse befestigt sind. Ziehen Sie anschließend die Feststellschrauben an, um einen sicheren Kontakt zwischen den Ringen der Stecker und den entsprechenden Teilen des Buchsenblockes herzustellen.

Hinweis: Wenn der OPTIMIZER Smart IPG ohne Vorhofelektrode verwendet wird, stecken Sie den mit dem Gerät gelieferten Schnittstellenstecker in Buchse A des IPG und ziehen Sie nur die Stellschraube am Ring vorsichtig an. Der Blindstecker kann gekürzt werden. Ein Überstand von mindestens 1 cm über das Gehäuse des Gerätes ist jedoch erforderlich, falls der Blindstecker zu einem späteren Zeitpunkt zum Anschließen einer Vorhofelektrode entfernt werden muss.

Warnung: Ziehen Sie die Stellschraube der Spitze NICHT fest, da sonst Schäden am Schnittstellenstecker auftreten können!

Hinweis: Alternativ kann jeder handelsübliche bipolare IS-1-Schnittstellenstecker verwendet werden, um den atrialen Port des OPTIMIZER Smart IPG zu verbinden.

7.6 Anlegen der Tasche für den IPG

Eine stumpfe Dissektion direkt über der Faszie ist die günstigste Methode für das Anlegen der Tasche. Die Tasche sollte gerade groß genug sein, um den IPG und gegebenenfalls Elektrodenschlaufen aufzunehmen.

Hinweis: Achten Sie beim Anlegen der Tasche darauf, dass zum Aufladen des Akkus die Entfernung zwischen kontaktlosem Ladeelement und Gerät maximal 4 cm betragen darf.

7.7 Einsetzen des OPTIMIZER Smart IPG und Verschließen der Tasche

Legen Sie den OPTIMIZER Smart IPG in die subkutane Tasche ein. Der OPTIMIZER Smart IPG kann theoretisch zwar in jeder Position abgefragt und aufgeladen werden, bevorzugt sollte die Position jedoch so gewählt werden, dass die Beschriftung auf dem Gehäuse des Gerätes nach vorn zeigt. So kann die beste Verbindung zwischen der Ladewicklung im Gerätekopf und dem OPTIMIZER Miniladegerät hergestellt werden.

Die empfohlene maximale Implantationstiefe für die Zuverlässigkeit der Abfrage- und Ladefunktionen beträgt 2,5 cm. Wickeln Sie überschüssige Elektrodenlängen auf und legen Sie sie um oder unter das Gerät. Achten Sie darauf, dass die Elektroden an den Anschlussstellen im Block nur sanft gebogen sind und dass sie weder gezogen noch gestaucht werden. Fixieren Sie den IPG mit einer nicht absorbierbaren Naht am Muskelbündel und schließen Sie die Tasche.

Nach der Implantation des Gerätes sollten Röntgenaufnahmen angefertigt werden, um auch bei fehlenden Symptomen einen Pneumothorax auszuschließen. Darüber hinaus sollte der ordnungsgemäße Betrieb des Gerätes durch eine Geräteabfrage überprüft werden. So könnte auch eine mögliche Elektordendislokation festgestellt werden. Im Anschluss sollte der Patient mindestens 24 Stunden lang die standardgemäße postoperative Nachsorge erhalten, bevor er entlassen wird. Die Verabreichung von Betäubungsmitteln zur Schmerzlinderung sollte weitgehend eingeschränkt werden.

Anmerkung: Trägt der Patient auch einen ICD, muss ein Interaktionstest beider Geräte durchgeführt werden (siehe Anhang III).

8. EXPLANTATION/AUSTAUSCH DES GERÄTES

Besondere Aufmerksamkeit ist beim Öffnen der IPG-Tasche erforderlich, um die mit dem OPTIMIZER Smart IPG implantierten Elektroden nicht zu beschädigen. Nachdem der IPG aus der Tasche entnommen wurde, können die Stellschrauben mit einem sterilen Drehmomentschlüssel der Größe 2 gelockert werden. Halten Sie das Gerät in einer Hand und umfassen Sie jeden einzelnen Silikonanschluss mit Daumen und Zeigefinger. Ziehen Sie die Elektrodenanschlüsse mit vorsichtigem, gleichmäßigen Zug aus dem Block. Durch Verwendung einer sterilen Kompresse können Sie die Zugkraft verbessern. Ziehen Sie niemals am Kabel der Elektrode, um Schäden und dadurch verursachte Fehlfunktionen zu vermeiden.

Hinweis:

- Stecken Sie beim Anziehen oder Lockern der Feststellschrauben den Kopf des Drehmomentschlüssels immer vollständig auf die Schraube auf und richten Sie den Schlüssel an der Längsachse der Schraube aus. Den Schlüssel beim Aufsetzen nicht verkanten.
- Bevor Sie die IS-1-BI-Elektrodenanschlüsse einstecken, kontrollieren Sie, dass keine Stellschrauben in eine der Aussparungen des Gerätekopfes hineinragen. Drehen Sie Schrauben, die über die Wand in die Vertiefung im Gerätekopfe ragen, mit dem Innensechskantschlüssel entgegen dem Uhrzeigersinn tiefer ein. Drehen Sie die Stellschrauben nur so weit, dass der Kopf nicht mehr in den Hohlraum des Gerätekopfes ragt. Drehen Sie die Schrauben nicht vollständig aus dem Block heraus.

Reinigen Sie die Elektrodenanschlüsse mit sterilem destilliertem Wasser (wenn Sie Salzlösung verwenden, reiben Sie die Anschlüsse anschließend mit einem chirurgischen Schwamm trocken). Stecken Sie anschließend jeden Anschluss in die entsprechende Buchse auf dem OPTIMIZER Smart IPG. Achten Sie darauf, dass die Spitzen der Anschlussverbindungen über die Buchsenenden hinaus eingeführt werden. Ziehen Sie die Stellschrauben mit dem in der Packung des OPTIMIZER Smart enthaltenen Drehmomentschlüssel der Größe 2 fester. Drehen Sie den Drehmomentschlüssel im Uhrzeigersinn, bis ein deutlichen Klicken wahrnehmbar ist. Dadurch wird ein Überdrehen der Stellschraube verhindert. Ziehen Sie vorsichtig an der Zugentlastung der Elektroden, um sicherzugehen, dass sie sicher in der Buchse befestigt sind. Ziehen Sie anschließend die Feststellschrauben an, um einen sicheren Kontakt zwischen den Ringen der Stecker und den entsprechenden Teilen des Buchsenblockes herzustellen.

Prüfen Sie beim Austausch des OPTIMIZER Smart IPG die Elektrodenisolierung auf sichtbare Schäden. Impedanzen und Erfassungsschwellen sollten bei dieser Gelegenheit mit einem PSA geprüft werden.

Wird der OPTIMIZER Smart IPG explantiert und nicht ausgetauscht, müssen die verbleibenden implantierten Elektroden abgedeckt werden, nachdem sie vom Gerät getrennt wurden.

Alle explantierten OPTIMIZER Smart IPGs müssen für Tests und Analysen an Impulse Dynamics zurückgeschickt werden. So können wertvolle Informationen für noch mehr Qualität und Zuverlässigkeit gewonnen werden.

Warnung: Den OPTIMIZER Smart IPG nicht verbrennen. Der IPG muss explantiert werden, bevor ein verstorbener Patient eingeäschert wird.

Warnung: Implantierbare Teile dürfen nicht wiederverwendet werden, wenn sie zuvor in einem anderen Patienten implantiert waren.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKTIONEN UND PROGRAMMOPTIONEN

9.1 Betriebsmodi

Der implantierbare OPTIMIZER Smart IPG verfügt über drei Betriebsmodi:

- Standby (OOO): Das Gerät befindet sich in Bereitschaft. Es werden keine Ereignisse erkannt und keine CCM™-Impulsfolgen abgegeben.
- Active ODO-LS-CCM (ODO-LS-CCM-aktiv): Das Gerät erfasst Signale aus dem Vorhof und aus der Kammer sowie lokale Ereignisse und kann ein CCM™-Signal abgeben.
- Active OVO-LS-CCM (OVO-LS-CCM-aktiv): Das Gerät erfasst Signale aus der Kammer sowie lokale Ereignisse und kann auch ohne Messung von atrialen Ereignissen ein CCM™-Signal abgeben.

9.2 CCM Aus Status

Unter bestimmten Bedingungen (siehe unten) versetzt sich der OPTIMIZER Smart IPG in einen speziellen "Off" (Aus)-Status:

- **Permanent Off (Permanent Aus):** In diesem Status gibt der OPTIMIZER Smart IPG keine CCM™-Signale ab, empfängt und klassifiziert jedoch kardiale Ereignisse. Dieser Status kann nur durch Neuprogrammierung des OPTIMIZER Smart IPG mit der OMNI Smart Programmsoftware unter Aufsicht eines Arztes geändert werden. Der Patient oder ein Arzt können den OPTIMIZER Smart IPG willentlich in den Status **Permanent Off (Permanent Aus)** versetzen, indem sie einen Magneten mindestens zwei Herzzyklen lang (2–3 Sekunden) dicht über den Implantationsort des OPTIMIZER Smart IPG halten.

  Hinweis: Der Status **Permanent Off (Permanent Aus)** bleibt auch nach Entfernen des Magneten vom Implantationsort erhalten.

- **DOWN (HERUNTERGEFAHREN):** In diesem Status gibt der OPTIMIZER Smart IPG keine CCM™-Signale ab und empfängt keine kardialen Ereignisse. Der Status kann unter ärztlicher Überwachung durch Zurücksetzen des OPTIMIZER Smart IPG mit der OMNI Smart Programmsoftware aufgehoben werden. Im unwahrscheinlichen Fall eines unregelmäßigen Betriebs der Logikschaltungen des Systems versetzt sich der OPTIMIZER Smart IPG automatisch in den Status **„DOWN" (HERUNTERGEFAHREN)**.

9.3 A/V-Erfassung

Durch die in das Herz implantierten Elektroden kann der OPTIMIZER Smart IPG elektrische Signale, die vom Herz erzeugt werden, z. B. elektrische Depolarisationsereignisse, die während des Herzzyklus auftreten, empfangen, erkennen und analysieren. Die Steuerung und Signalerzeugungsschaltung des OPTIMIZER Smart IPG ist so programmiert, dass sie die von den Elektroden und der Sensorschaltung erfassten Signale empfängt und basierend auf dem erfassten Signal deren Eigenschaften (z. B. Größe und Zeitverhalten) analysiert und bestimmt, ob die Bereitstellung des Signals CCM™ ausgelöst werden soll oder nicht, sowie wann das Signal CCM™ bereitgestellt werden soll.

Hinweis: Die Festlegung der atrialen Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv möglich.

9.3.1 A/V-Elektroden

Rechtsherzereignisse werden von zwei Elektroden erfasst:

- **A-Elektrode:** Sitz im rechten Vorhof (A)
- **V-Elektrode:** Sitz in der rechten Herzkammer (V)

9.3.2 A/V-Erfassung Parameter

Polarität und Empfindlichkeit der A- und V-Elektrode bestimmten als Parameter die Erkennung von Rechsherzereignissen.

- **Sensitivität:** Mit der OMNI Smart Programmsoftware ist die Sensitivitätseinstellung der Vorhofelektrode auf einen von 13 Werten zwischen 0,1 mV und 5,0 mV möglich. Für die Einstellung der Sensitivität der Kammerelektrode stehen 18 Werte zwischen 0,1 mV und 10,0 mV zur Verfügung.

  Hinweis: Befindet sich der OPTIMIZER Smart IPG im Betriebsmodus OVO-LS-CCM-aktiv, beträgt der zulässige Mindestwert für die Empfindlichkeit der Kammerelektrode 1,0 mV.

- **Polarität:** Für die Einstellung der Parameter zur A/V-Erfassung bietet der OPTIMIZER Smart IPG folgende Möglichkeiten:
  - **Bipolar:** Das Signal zwischen „Spitze“ (distale Elektrode) und „Ring“ (proximale Elektrode) einer bipolaren Elektrode wird erfasst.
  - **Unipolar:** Das Signal zwischen Spitze (distale Elektrode) und dem Gehäuse des OPTIMIZER Smart IPG wird erfasst.

9.3.3 Refraktärzeit

Die Refraktärzeit sind die Intervalle, in denen der OPTIMIZER Smart IPG keine eingehenden Ereignisse erkennt. Die Refraktärzeit bezieht sich auf die Erfassung der Rechtsherzaktivität:

- **Refraktär:** Signale, die in diesem Zeitraum nach einem atrialen oder ventrikulären Ereignis erkannt werden, werden nicht als atriales oder ventrikuläres Ereignis wahrgenommen. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die A/V-Refraktärzeit in 8-ms-Schritten auf Werte zwischen 148 ms und 453 ms eingestellt werden.

9.4 CCM™-Abgabeoptionen

Der implantierbare OPTIMIZER Smart IPG besitzt drei Zeitoptionen für die Verabreichung des CCM™-Signals:

- **CCM OFF (CCM AUS):** Keine Abgabe des CCM™-Signals
- **Timed (Zeitlich festgelegt):** Das Gerät ist so programmiert, dass die kardiale Kontraktilitätsmodulations-Therapie innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens auf Grundlage folgender Parameter erfolgt: Beginn (Grundeinstellung 0:00) und Ende

(Grundeinstellung 23:59), 23:59) für die durch die ON-Zeit festgelegte Dauer (Grundeinstellung: 1 h) mit einer Pause, deren Dauer durch die OFF-Zeit festgelegt ist (Grundeinstellung 2 h 25 min). Die Grundeinstellung für die Durchführung der kardialen Kontraktilitätsmodulations-Therapie ist 7 Stunden täglich.

Hinweis: Nach jedem Ladevorgang beginnt eine ON-Phase. Die Zeitschaltuhr geht zum darauf folgenden Mitternachtspunkt (00:00 Uhr) zum normalen Programmablauf über.

- **Continuous (Durchgängig):** Durchgängige Abgabe des CCM™-Signals (nur zu Testzwecken)

9.5 Abgabe des CCM™-Signals

In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie der implantierbare OPTIMIZER Smart IPG die CCM™-Signale an das Herz abgibt.

9.5.1 Kanäle

CCM™-Signale können entweder über einen einzelnen der folgenden Kanäle oder über eine Kombination aus mehreren dieser Kanäle abgegeben werden:

- **V-Elektrode**
- **LS-Elektrode**

9.5.2 CCM™-Signal Parameter

Das CCM™-Signal ist eine Impulsfolge mit einer programmierbaren Anzahl aufeinander folgender Impulse, jeder mit zwei Phasen mit gegensätzlichen Polaritäten und von programmierbarer Dauer.

- **Anzahl der Impulse:** Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Pulszahl auf 1, 2 oder 3 eingestellt werden.
- **Verzögerungszeit:** Die Abgabe eines CCM™-Signals wird durch Erkennen eines lokalen Ereignisses ausgelöst. Mit dem Parameter Verzögerungszeit wird das Zeitintervall zwischen der steigenden Flanke des auslösenden Ereignisses der lokalen Signalerkennung und dem Beginn der Abgabe einer CCM™-Impulsfolge festgelegt. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Verzögerungszeit in 1-ms-Schritten auf Werte zwischen 3 ms und 140 ms eingestellt werden.

  Hinweis: Befindet sich der OPTIMIZER Smart IPG im Betriebsmodus OVO-LS-CCM-aktiv, beträgt der zulässige Höchstwert für diesen Parameter 45 ms.
- **Amplitude:** Dies ist die Anfangsspannung des CCM™-Signals. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Amplitude in 0,5-V-Schritten auf Werte zwischen 4,0 V und 7,5 V eingestellt werden.
- **Phasendauer:** Die Phasendauer der Impulse des CCM™-Signals kann mit der OMNI Smart Programmsoftware auf 4 verschiedene Werte zwischen 5,14 ms und 6,60 ms eingestellt werden. Die Dauer beider Phasen wird automatisch im Wert angeglichen.

- **Phasenpolarität:** Die Phasenpolarität der Impulse des CCM™-Signals kann mit der OMNI Smart Programmsoftware auf „positive“ (positiv) oder „negative“ (negativ) eingestellt werden. Bei Einstellen eines bestimmten Wertes für PHASE 1, wird die Polarität von PHASE 2 automatisch auf den entgegengesetzten Wert gestellt.

9.5.3 Ausgleichsphase

Die Abgabe jeder CCM™-Impulsfolge wird mit einer Ausgleichsphase abgeschlossen, während die eventuell vorhandene Restpolarisation am Übergang zwischen Elektrode und Gewebe entladen wird. Ein Gleichgewicht wird durch Kurzschließen der für die Abgabe des CCM™-Signals genutzten Kanäle für 40 ms hergestellt.

9.5.4 Parameterinteraktion

Um das Erkennen falscher Ereignisse zu vermeiden, muss das CCM™-Signal vollständig innerhalb der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Refraktärzeit abgegeben werden. Vor dem Ende dieser Refraktärzeiten bleibt für 86 ms ein Rauschfenster geöffnet, um mögliche externe Interferenzen zu erkennen. Die Abgabe des CCM™-Signals muss abgeschlossen sein, bevor das Rauschfenster geöffnet wird. Dies ist durch folgende Beschränkung möglich:

- *Die Summe der Werte Meldung Start, Meldung Breite, CCM Verzögerung und CCM Impulsfolge Gesamtdauer muss kleiner sein, als der niedrigere der zwei folgenden Werte: rechsatriale Refraktärzeit oder rechtsventrikuläre Refraktärzeit minus 86 ms.*

Wird der V-Kanal für die Abgabe des CCM™-Signals verwendet, muss die Ausgleichsphase ebenfalls beendet werden, bevor das Rauschfenster geöffnet wird. Dies ist durch folgende Beschränkung möglich:

- *Wird der V-Kanal für die Abgabe des CCM™-Signals verwendet, muss die Summe der Werte Alarmbeginn, Alarmbreite, CCM Verzögerung, CCM™-Impulsfolge Gesamtdauer und Ausgleichsphase (40 ms) kleiner sein als der niedrigere der zwei folgenden Werte: rechtsatriale Refraktärzeit oder rechtsventrikuläre Refraktärzeit minus 86 ms.*

Der Zeitpunkt der Startmeldung bezieht sich auf das rechtsventrikuläre Ereignis. Ist der Wert der Startmeldung also negativ, und wird während des AV-Intervalls ein lokales Ereignis erkannt, muss ein rechtsventrikuläres Ereignis eintreten und erkannt werden, bevor das Gerät feststellen kann, ob das Ereignis innerhalb des Meldungsbereiches lag. Das impliziert auch, dass der OPTIMIZER Smart IPG vor Eintreten des rechtsventrikulären Ereignisses kein CCM™-Signal abgeben kann. Dies ist durch folgende Beschränkung sichergestellt:

- *Die Summe der Werte von Meldung Start und CCM Verzögerung muss gleich oder größer sein als 3 ms.*

9.6 CCM™-Unterdrückung Parameter

Der OPTIMIZER Smart IPG analysiert die Impulsfolgen kardialer Ereignisse aufgrund ihrer Abfolge und ihrer zeitlichen Reihenfolge und entscheidet so für jede Herzaktion, ob CCM™-Signale abgegeben werden oder nicht.

9.6.1 Dauer der Unterdrückung des CCM™-Signals (Schläge)

Es kann programmiert werden, wie viele Schläge lang die Abgabe des CCM™-Signals nach einem auslösenden Ereignis unterdrückt werden sollen. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Gesamtanzahl unterdrückter Schläge auf einen Wert zwischen 1 und 16 eingestellt werden. Das bedeutet, dass die Abgabe der CCM™-Signale entweder überhaupt nicht oder bis hin zu 15 Schläge über den auslösenden Schlag hinaus unterdrückt werden kann.

Bitte achten Sie darauf, dass die Anzahl unterdrückter Zyklen immer auf das jüngste Ereignis angewandt wird, das zu einer Signalunterdrückung führt. Tritt während einer Phase, in der das CCM™-Signal bereits unterdrückt ist, ein weiteres auslösendes Ereignis ein, beginnt eine neue Phase der Signalunterdrückung.

9.6.2 Bedingungen, die zur Signalunterdrückung führen

Die folgenden Ereignisse werden erfasst, wenn sich der OPTIMIZER Smart IPG im **Aktiven** Status befindet. Diese Ereignisse werden auch in der Statistik festgehalten und betreffen übertragene Marker-Ereignisse. Während der Abgabe einer CCM™-Impulsfolge unterdrücken solche Ereignisse die CCM™-Signalabgabe.

- **Short AV (AV kurz):** Intervalle zwischen einem atrialen und einem ventrikulären Ereignis gelten als „AV kurz“, wenn sie einen festgelegten Grenzwert unterschreiten. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann der Grenzwert für ein kurzes AV auf 49 verschiedene Werte zwischen 23 ms und 398 ms eingestellt werden. Die Abgabe der CCM™-Signale wird *immer unterdrückt*, wenn ein kurzes AV erkannt wird.

  Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **Long AV (AV lang):** Intervalle zwischen einem atrialen und einem ventrikulären Ereignis gelten als „AV lang“, wenn sie einen festgelegten Grenzwert überschreiten. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann der Grenzwert für ein langes AV auf 49 verschiedene Werte zwischen 23 ms und 398 ms eingestellt werden. Die Abgabe der CCM™-Signale wird *immer unterdrückt*, wenn ein langes AV erkannt wird.

  Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **Atriale Tachykardie:** Jede Vorhoffrequenz über einem bestimmten Grenzwert wird als atriale Tachykardie eingestuft. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann der Tachykardiegrenzwert im Atrium auf 51 verschiedene Werte zwischen 62 bpm und 179 bpm eingestellt werden. Die

Abgabe der CCM™-Signale wird *immer unterdrückt*, wenn eine atriale Tachykardie erkannt wird.

Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **Vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (VVK):** Ein rechtsventrikuläres Ereignis wird als VVK eingestuft, wenn ihm ohne zwischengeschaltetes atriales Ereignis ein anderes rechtsventrikuläres Ereignis folgt. Die Abgabe der CCM™-Signale wird *immer unterdrückt*, wenn ein VVK-Ereignis erkannt wird.

  Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **LS außerhalb des Alarmfensters:** Ein lokales Ereignis, das nach Schließen eines Alarmfensters der lokalen Signalerkennung erfasst wird, löst den Zustand LS außerhalb des Alarmzeitraums aus. Ein Alarmfenster der lokalen Signalerkennung ist der Zeitraum, in dem die steigende Flanke eines gültigen LS-Ereignisses die Abgabe eines CCM™-Signals auslöst. Die Einstellung dieses Intervalls wird in Abschnitt 9.8.1 erläutert.

- **Ventrikuläre Tachykardie (VT):** Jede Kammerfrequenz über einem bestimmten Grenzwert wird als ventrikuläre Tachykardie eingestuft. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann der Tachykardiegrenzwert für die Kammer auf 19 verschiedene Werte zwischen 62 bpm und 110 bpm eingestellt werden. Die Abgabe der CCM™-Signale wird *immer unterdrückt*, wenn eine ventrikuläre Tachykardie erkannt wird.

  Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus OVO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **A/V-Rauschen:** In den OPTIMIZER Smart IPG sind verschiedene Strategien zum Erkennen und Filtern von Rauschsignalen integriert. Rauschen von starken elektromagnetischen Quellen (z. B. Mobiltelefone oder Funkanlagen) sowie von physiologischen Ereignissen (z. B. Myopotentiale) können die Erkennung kardialer Ereignisse störend beeinträchtigen.

  Wenn auf dem Vorhof- oder Kammerkanal Signale über 11,6 Hz erkannt werden, geht die Steuerungslogik des OPTIMIZER Smart IPG von einem Rauschen aus und löst den Zustand A/V-Rauschen aus. Die Abgabe der CCM™-Signale wird *immer unterdrückt*, wenn atriales oder ventrikuläres Rauschen erkannt wird.

9.7 Lokale Signalerkennung

Die elektrische Aktivität im Kammermyokard wird über die Elektrode für die lokale Signalerkennung (LS-Elektrode) erfasst. Die Empfindlichkeit der LS-Erfassung kann mit der OMNI Smart Programmsoftware auf 18 verschiedene Werte zwischen 0,1 mV und 10,0 mV eingestellt werden.

Hinweis: Befindet sich der OPTIMIZER Smart IPG im Betriebsmodus OVO-LS-CCM-aktiv, beträgt der zulässige Mindestwert für diesen Parameter 1,0 mV.

9.8 Abgabe von CCM™-Signalen auf Basis lokal erkannter Ereignisse

Die Abgabe von CCM™-Impulsfolgen wird mit der elektrischen Myokardaktivität im Bereich der LS-Elektrode synchronisiert. Der LS-Kanal ist konfiguriert, um die elektrische Aktivität in einem kleinen, lokalisierten Bereich des Herzens zu erfassen (in der Nähe der Befestigungsstelle der LS-Elektrode). Als Reaktion auf diese erfasste Aktivität wertet OPTIMIZER Smart IPG das elektrische Signal des Myokards aus, um festzustellen, ob es die Kriterien erfüllt, die durch die im Gerät programmierte Parameterkombination definiert sind. Wenn die Kriterien erfüllt sind, dann liefert das Gerät den CCM™-Stimulus. Das wichtigste Kriterium, anhand dessen OPTIMIZER Smart IPG einen Zyklus als normal oder unregelmäßig einstuft, ist der Zeitpunkt des über den LS-Kanal während eines Herzzyklus, insbesondere in Bezug auf die R-Welle, erkannten Signals. Während als unregelmäßig eingestufter Zyklen werden *keine* CCM™-Signale *abgegeben*.

Vorausgesetzt die CCM™-Signalabgabe ist nicht untersagt durch Feststellung eines lokalen Ereignisses, das nicht mit dem Alarmfenster übereinstimmt, dann liefert OPTIMIZER Smart IPG möglicherweise CCM™-Impulse zu Tausenden an Herzschlägen im Verlauf eines Tages. Beispielsweise können CCM™ zu mehreren tausend Schlägen von 50.000 aufeinanderfolgenden Schlägen geliefert werden.

9.8.1 Lokales Ereignis Alarmfenster

Von der lokalen Signalerfassung wird ein Alarmfenster geöffnet, wenn die interne Logik des Gerätes ventrikuläre Ereignisse erfasst, die nicht aufgrund von Rauschen, atrialer Tachykardie oder VVK-Verdacht als unregelmäßig eingestuft werden. Das Alarmfenster kann innerhalb des AV-Intervalls, innerhalb des VA-Intervalls oder teilweise innerhalb des AV-Intervalls und teilweise innerhalb des VA-Intervalls liegen.

Das erste in diesem Fenster erkannte Ereignis dient als Auslöser für die Abgabe des CCM™-Signals.

Gültige, von der lokalen Signalerfassung außerhalb des Alarmfensters erkannte Ereignisse gelten als VVKs und unterdrücken die Abgabe des CCM™-Signals für eine einstellbare Anzahl von Zyklen. Ereignisse, die die Signalabgabe unterdrücken, können auch zwischen einem auslösenden lokalen Ereignis und der Abgabe des entsprechenden CCM™-Signals erkannt werden. In diesem Fall wird kein CCM™-Signal abgegeben.

Ein Alarmfenster der lokalen Signalerkennung ist der Zeitraum, in dem die steigende Flanke eines gültigen LS-Ereignisses zur Abgabe eines CCM™-Signals genutzt wird.

Die zeitliche Kollokation dieses Fensters wird von zwei programmierbaren Parametern bestimmt:

- **Alarmbeginn:** Beginnt mit dem rechtsventrikulären Ereignis. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann der Alarmbeginn in 2 ms-Schritten auf Werte zwischen -100 ms und 100 ms eingestellt werden. Bitte beachten

Sie: Wenn dieser Wert negativ ist, beginnt das Alarmfenster innerhalb des AV-Intervalls.

- **Alarmbreite:** Äquivalent mit der Dauer des Alarmfensters. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Alarmbreite in 1 ms-Schritten auf Werte zwischen 1 ms und 40 ms eingestellt werden. Ist die Summe von **Alarmbeginn** und **Alarmbreite** negativ, endet das Alarmfenster innerhalb des AV-Intervalls.

  Hinweis: Befindet sich der OPTIMIZER Smart IPG im Betriebsmodus OVO-LS-CCM-aktiv, beträgt der zulässige Höchstwert für diesen Parameter 30 ms.

Die steigende Flanke des ersten innerhalb dieses Fensters erkannten Ereignisses löst das CCM™-Signal aus. Sobald ein Ereignis erkannt wird, schließt sich das Alarmfenster der lokalen Signalerfassung. Ereignisse, die von der lokalen Signalerfassung erkannt werden, nachdem das Fenster geschlossen wurde, gelten als außerhalb des Alarmfensters und führen in den Status **LS außerhalb des Alarmfensters**.

Bei einem Ereignis außerhalb des Alarmfensters, wird die Abgabe des CCM™-Signals *immer unterdrückt*.

9.8.2 Refraktärzeiten lokaler Ereignisse

Mit Ausnahme von Ereignissen während der Refraktärzeiten lokaler Ereignisse wird jedes durch den LS-Kanal erkannte Ereignis als gültiges Ereignis eingestuft.

Zu den Refraktärzeiten lokaler Ereignisse gehören:

- **Präatriale Refraktärzeit:** Endet mit dem atrialen Ereignis. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Dauer in 5-ms-Schritten auf Werte zwischen 0 ms und 55 ms eingestellt werden.

  Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **Postatriale Refraktärzeit:** Beginnt mit dem atrialen Ereignis. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Dauer in 5-ms-Schritten auf Werte zwischen 0 ms und 55 ms eingestellt werden.

  Hinweis: Dieser Parameter ist nur im Betriebsmodus ODO-LS-CCM-aktiv aktiviert.

- **Präventrikuläre Refraktärzeit:** Endet mit dem ventrikulären Ereignis. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Dauer in 5-ms-Schritten auf Werte zwischen 0 ms und 55 ms eingestellt werden.

- **Postventrikuläre Refraktärzeit:** Beginnt mit dem ventrikulären Ereignis. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Dauer in 1-ms-Schritten auf Werte zwischen 0 ms und 39 ms eingestellt werden.

- **Refraktärzeit nach lokalem Ereignis:** Beginnt mit einem gültigen LS-Ereignis. Mit der OMNI Smart Programmsoftware kann die Dauer auf 56 verschiedene Werte zwischen 15 ms und 250 ms eingestellt werden.

- **Refraktärzeit nach CCM™:** Beginnt am Anfang der CCM™-Signalfolge und endet zu Abschluss der **rechtsventrikulären Refraktärzeit**.

9.8.3 Anmerkungen

Liegen die prä- und postventrikulären LS-Refraktärzeiten innerhalb des Alarmfensters der lokalen Signalerfassung (ist also der Alarmbeginn negativ und die Summe von Alarmbeginn und Alarmbreite ist länger als die postventrikuläre Refraktärzeit), dann wird die Abgabe des CCM™-Signals nur durch lokal erkannte Ereignisse ausgelöst, die innerhalb des Alarmfensters und außerhalb der ventrikulären LS-Refraktärzeit liegen.

Wird ein lokales Ereignis erkannt, nachdem sich das Fenster geschlossen hat und bevor die Abgabe der CCM™-Signalfolge einsetzt, wird das neue Ereignis als Ereignis außerhalb des Alarmfensters eingestuft und die Abgabe des CCM™-Signals wird unterdrückt.

Im Modus ODO-LS-CCM-aktiv, kann sich das Alarmfenster der lokalen Signalerfassung nicht vor dem atrialen Ereignis öffnen. Liegt nun also der Alarmbeginn vor dem Ende der postatrialen Refraktärzeit (Alarmbeginn negativ und Differenz aus AV-Intervall und postatrialer Refraktärzeit kleiner als der absolute Wert des Alarmbeginns), so öffnet sich das Alarmfenster am Ende der postatrialen Refraktärzeit.

9.8.4 Parameterinteraktion

Während der LS-Refraktärzeiten werden die Signale der lokalen Signalerfassung ignoriert. Die OMNI Smart Programmsoftware lässt daher nicht zu, dass sich das *Alarmfenster innerhalb der prä- und/oder postventrikulären Refraktärzeit öffnet oder schließt*.

10. SERVICE UND GEWÄHRLEISTUNG

In einem Notfall stehen Ihnen professionelle Techniker bei Impulse Dynamics rund um die Uhr per Telefon zur Verfügung. Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, kontaktieren Sie bitte Ihren lokalen Impulse Dynamics Ansprechpartner.

10.1 Beschränkte Garantie – Informationen

Impulse Dynamics garantiert, dass alle IPG (einschließlich der entsprechenden Firmware und Software) frei von Hersteller- und Materialfehlern sind und dies für einen Zeitraum von 24 Monaten nach der Erstimplantation des IPGs es sei denn, es ist nach geltendem Recht eine längere Frist erforderlich (die „Gewährleistungsfrist“).

Weist ein IPG oder einer seiner Bestandteile einen Hersteller- oder Materialfehler auf, oder erfüllt die geltenden Spezifikationen nicht, ist Impulse Dynamics verpflichtet, die fehlerhaften oder nicht-konformen implantierbaren Komponenten entweder zu ersetzen oder zu reparieren und zu ersetzen. Die Gewährleistungsfrist für einen ersetzten oder reparierten IPG entspricht der Zeit, die von der ursprünglichen Gewährleistungsfrist noch übrig ist oder neun Monate ab Lieferung des reparierten oder ausgetauschten IPG, je nachdem welcher Zeitraum länger ist.

Im Rahmen dieser Gewährleistung übernimmt Impulse Dynamics keinerlei Haftung, falls Tests und Analysen aufzeigen, dass der besagte Defekt oder die besagte Nicht-Konformität des IPG nicht existent ist oder aufgrund einer falschen Verwendung, Fahrlässigkeit, unsachgemäßen Implantation, oder aufgrund nachträglicher unberechtigter Reparaturversuche des Anwenders, oder aufgrund eines Unfalls, Feuers, Blitzschlags oder sonstiger Gefahren verursacht wurde.

10.2 Verpflichtendes Aufladen der Batterie

Die wiederaufladbare Batterie im OPTIMIZER Smart IPG wurde so konzipiert, dass sie eine optimale Leistung erbringt, falls sie wöchentlich vollständig aufgeladen wird. Während es unbedenklich ist, in seltenen Fällen mehr als eine Woche zwischen den vollständigen Ladevorgängen vergehen zu lassen, sollen regelmäßige wöchentlich durchgeführte Ladevorgänge eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit der Batterie verhindern, die langfristig die Nutzungsdauer des Geräts verkürzen würde.

ANHANG I

Als Unterstützung für den Anwender stellt der folgende Überblick eine kurze und kompakte Zusammenfassung der Merkmale des OPTIMIZER Smart IPG dar. Einige dieser Daten werden im Handbuch auch in Textform präsentiert.

Physikalische Eigenschaften

Modell	OPTIMIZER Smart IPG
Höhe (mm)	69,4 ± 2,0
Breite (mm)	47,5 ± 0,5
Dicke (mm)	11,5 ± 0,5
Volumen (cm^3)	30,5 ± 0,5
Gewicht (g)	46 ± 3,0
Exponierte Metall-Bestandteile (cm^2)	58,1
ID Strahlendurchlässigkeit	**ID OS y**[1]
Materialien in Kontakt mit menschlichem Gewebe	Titan Epoxidharz Silikonkautschuk
Elektrodenanschlüsse	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]Der Herstellercode steht für Impulse Dynamics; der Modell ID Code für den OPTIMIZER ist „OS“; y entspricht dem Jahrescode: A für 2015, B für 2016, C für 2017, D für 2018, etc.

Batterie

Modell und IEC-Typ	QL02001, wiederaufladbar
Hersteller	Qualität
Chemie	Lithium-Ionen
Anzeige für geringen Batterieladestand	3,3 V
Batterielebensdauer – Serviceende	> 15 Jahre[1]
Ungefähre Kapazität nach Wiederaufladen in Ausgangszustand	200 mAh

[1] Der IPG muss ersetzt werden, wenn die CCM-Therapie bei regelmäßigem wöchentlichem Aufladen des Akkus nicht mehr eine Woche lang aufrechterhalten werden kann.

Stromverbrauch

Modus	Verbrauch
OOO	weniger als 40 µA
ODO-LS – CCM AUS	weniger als 45 µA
ODO-LS – CCM EIN	weniger als 1200 µA[1]

[1] Der aktuelle Verbrauch des OPTIMIZER Smart IPG hängt stark von der Energie ab, die über die CCM™-Impulsfolge geliefert wird.

Abgesicherter Modus

Modus	Beschreibung
DOWN Modus	Registriert das Gerät Bedingungen, die als Folge einer fehlerhaften Schaltung oder Software erkennbar sind, wechselt es in den „DOWN" (HERUNTERGEFAHREN)-Modus. Im „DOWN" (HERUNTERGEFAHREN)-Modus ist das Gerät komplett untätig: Es werden keine CCM™-Signale abgegeben und keine kardialen Ereignisse wahrgenommen. Um diesen Modus zu verlassen, muss beim Gerät unter ärztlicher Aufsicht ein Reset durchgeführt werden.

Programmierbare Parameter

BETRIEBSMODI

Modus	Merkmale
OOO	Standby Modus: Es werden keine Ereignisse wahrgenommen und keine CCM™-Impulsfolgen abgegeben;
ODO-LS-CCM	Aktiver Modus, in dem das Gerät atriale, ventrikuläre und LS-Ereignisse wahrnimmt und CCM™-Signale abgeben kann;
OVO-LS-CCM	Aktiver Modus, in dem das Gerät ventrikuläre und LS-Ereignisse wahrnimmt und CCM™-Signale abgeben kann, ohne die Notwendigkeit, atriale Ereignisse zu erkennen;

A /V ERREGUNGS-PARAMETER

Parameterbezeichnung	Werte
Atrium sense amplifier sensitivity (Verstärkerempfindlichkeit – Herzvorhof)	13 möglich zwischen 0,1 mV und 5,0 mV[1]
Ventricle sense amplifier sensitivity (Verstärkerempfindlichkeit – Ventrikel)	18 möglich zwischen 0,1 mV und 10,0 mV
Atrium sensing polarity (Herzvorhof – Polarität)[1]	Unipolar, bipolar
Ventricle sensing polarity (Polarität – Ventrikel)	Unipolar, bipolar
Atrium refractory period (Herzvorhof – Refraktärzeit)[1]	Zwischen 148 ms und 453 ms in 8 ms-Schritten
Ventricle refractory period (Ventrikuläre Refraktärzeit)	Zwischen 148 ms und 453 ms in 8 ms-Schritten

[1]: Nur aktiv, wenn sich der OPTIMIZER Smart IPG im aktiven ODO-LS-CCM Modus befindet.

CCM™-SIGNALABGABE – PARAMETER

Parameterbezeichnung	**Werte**	
CCM Mode (CCM Modus)	CCM OFF (CCM AUS)	Keine Pulsfolge aktiviert
	Timed (Zeitlich festgelegt)	Wie mittels Parameterwerte definiert, die im CCM-Zeitplan programmiert wurden.
	Continuous (Durchgängig)	Die Pulsabgabe ist für den gesamten Tag aktiviert.
Number of Pulses (Anzahl der Pulse)	1, 2 oder 3	
CCM™ Train Delay (CCM™-Signalabgabe Verzögerung)	Zwischen 3 ms und 140 ms in 1 ms-Schritten	
CCM™ Pulse Amplitude (CCM™-Puls-Stärke)	Zwischen 4,0 V und 7,5 V in 0,5 V-Schritten	
CCM™ Delivery Channels (CCM™-Signalabgabe-Kanäle)	LS und/oder V	
Phase 1 Duration (Phase 1 Dauer)	4 möglich zwischen 5,14 ms und 6,60 ms.	
Phase 1 Polarity (Phase 1 Polarität)	„Positiv“ oder „Negativ“.	

CCM™-UNTERDRÜCKUNG PARAMETER

Parameterbezeichnung	**Werte**
Count (Zählen)	Zwischen 1 und 16 in 1-Schritten
Short AV (AV kurz)[1]	49 möglich zwischen 23 ms und 398 ms
Long AV (AV lang)[1]	49 möglich zwischen 23 ms und 398 ms
Atrial Tachycardia Rate (Atriale Tachykardie Frequenz)[1]	51 möglich zwischen 62 bpm und 179 bpm
Ventricular Tachycardia Rate (Ventrikuläre Tachykardie Frequenz)[2]	19 möglich zwischen 62 bpm und 110 bpm

[1]: Nur aktiv, wenn sich der OPTIMIZER Smart IPG im aktiven ODO-LS-CCM Modus befindet.
[2]: Nur aktiv, wenn sich der OPTIMIZER Smart IPG im aktiven OVO-LS-CCM Modus befindet.

LOKALE ERREGUNGS-PARAMETER

Parameterbezeichnung	**Werte**
Local Sense Sensitivity (Lokale Erregungs-Empfindlichkeit)	18 möglich zwischen 0,1 mV und 10,0 mV
Local Sense Alert Start (Lokale Erregung Alarm Start)	Zwischen -100 ms und 100 ms in 2 ms-Schritten
Local Sense Alert Width (Lokale Erregung Alarm Amplitude)	Zwischen 1 ms und 40 ms in 1 ms-Schritten
Local Sense Pre-Atrial refractory period (Lokale Erregung pre-atriale Refraktärzeit)1	Zwischen 0 ms und 55 ms in 5 ms-Schritten
Local Sense Post-Atrial refractory period (Lokale Erregung post-atriale Refraktärzeit)1	Zwischen 0 ms und 55 ms in 5 ms-Schritten
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Lokale Erregung pre-ventrikuläre Refraktärzeit)	Zwischen 0 ms und 55 ms in 5 ms-Schritten

LOKALE ERREGUNGS-PARAMETER

Local Sense Post-Ventricular refractory period (Lokale Erregung post-ventrikuläre Refraktärzeit)	Zwischen 0 ms und 39 ms in 1 ms-Schritten
Local Sense Post-LS refractory period (Lokale Erregung post-LS Refraktärzeit)	Zwischen 15 ms und 25 ms in 1 ms-Schritten und zwischen 25 ms und 250 ms in 5 ms-Schritten

[1]: Nur aktiv, wenn sich der OPTIMIZER Smart IPG im aktiven ODO-LS-CCM Modus befindet.

Werks einstellungen

PARAMETER FÜR DIE KONTROLLE DER ERREGUNG (SENSING) IN DER RECHTEN HERZKAMMER

Modus	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Atriale Erregung – Verstärkersensitivität)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Ventrikuläre Erregung – Verstärkersensitivität)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Ventrikuläre Erregung – Polarität)	Bipolar
Atrial Sensing Polarity (Atriale Erregung – Polarität)	Bipolar
Ventricular Refractory Period (Ventrikuläre Refraktärzeit)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Post-ventrikuläre atriale Refraktärzeit)	250 ms

CCM™-PULSFOLGE AKTIVIERUNG

CCM™ Pulse train enable (CCM™-Pulsfolge aktiviert)	OFF (AUS)

CCM™-PULSFOLGE ZEITPLAN

Number of pulses (Anzahl der Pulse)	2
Train delay (Abgabeverzögerung)	35 ms
Phase 1 duration (Phase 1 Dauer)	5,14 ms
Phase 2 duration (Phase 2 Dauer)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Phase 1 Polarität)	Positiv
Phase 2 polarity (Phase 2 Polarität)	Negativ
CCM™ Pulse Amplitude (CCM™-Puls-Stärke)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (CCM™-Signalabgabe Kanal)	LS, V
Interval (Intervall)	0 ms

CCM™-UNTERDRÜCKUNG ALGORITHMUS

CCM™ Inhibit Count (CCM™-Unterdrückung Zähler)	2 Herzschläge
Short AV Delay (Kurze AV Verzögerung)	70 ms
Long AV Delay (Lange AV Verzögerung)	398 ms

Atrial tachycardia rate (Atriale Tachykardie Frequenz)	154 BpM

LS KANAL PROGRAMMIERBARE PARAMETER

LS Sensitivity (LS-Sensitivität)	2,0 mV
LS Alert Window Start (LS-Alarmfenster Beginn)	-10 ms
LS Alert Window Width (LS-Alarmfenster Breite)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (LS pre-atriale LS Refraktärzeit)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (LS post-atriale LS Refraktärzeit)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (LS pre-ventrikuläre LS Refraktärzeit)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (LS post-ventrikuläre LS Refraktärzeit)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (LS post-LS Refraktärzeit)	20 ms

CCM™-ZEITPLANPARAMETER

Start time (Start-Zeit)	00:00
End time (End-Zeit)	23:59
On Time (On-Zeit)	01:00
Off Time (Off-Zeit)	02:25

LADEGERÄT ALARMPARAMETER

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Mindestmenge in % für CCM™-Signalabgabe)	30 %
Maximum Lead Displacement (Maximale Verlagerung der Elektroden)	20 %

Notfallprogrammierung

PARAMETER FÜR DIE KONTROLLE DER ERREGUNG (SENSING) IN DER RECHTEN HERZKAMMER

Modus	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Atriale Erregung – Verstärkersensitivität)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Ventrikuläre Erregung – Verstärkersensitivität)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Ventrikuläre Erregung – Polarität)	bipolar
Atrial Sensing Polarity (Atriale Erregung – Polarität)	bipolar
Ventricular Refractory Period (Ventrikuläre Refraktärzeit)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Post-ventrikuläre atriale Refraktärzeit)	250 ms

CCM™-PULSFOLGE AKTIVIERUNG

CCM™ Pulse train enable (CCM™-Pulsfolge aktiviert)	OFF (AUS)

CCM™-PULSFOLGE ZEITPLAN

Number of pulses (Anzahl der Pulse)	2
Train delay (Abgabeverzögerung)	35 ms
Phase 1 duration (Phase 1 Dauer)	5,14 ms
Phase 2 duration (Phase 2 Dauer)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Phase 1 Polarität)	Positiv
Phase 2 polarity (Phase 2 Polarität)	Negativ
CCM™ Pulse Amplitude (CCM™-Puls-Stärke)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (CCM™-Signalabgabe Kanal)	LS, V
Interval (Intervall)	0 ms

CCM™-UNTERDRÜCKUNG ALGORITHMUS

Programmierbare Parameter zur Hemmung der CCM™-Signalabgabe	
CCM™ Inhibit Count (CCM™-Unterdrückung Zähler)	2 Herzschläge
Short AV Delay (Kurze AV Verzögerung)	70 ms
Long AV Delay (Lange AV Verzögerung)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Atriale Tachykardie Frequenz)	154 BpM

LS KANAL PROGRAMMIERBARE PARAMETER

LS Sensitivity (LS-Sensitivität)	2,0 mV
LS Alert Window Start (LS-Alarmfenster Beginn)	-10 ms
LS Alert Window Width (LS-Alarmfenster Breite)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (LS pre-atriale LS Refraktärzeit)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (LS post-atriale LS Refraktärzeit)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (LS pre-ventrikuläre LS Refraktärzeit)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (LS post-ventrikuläre LS Refraktärzeit)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (LS Post-LS Refraktärzeit)	20 ms

CCM™-ZEITPLANPARAMETER

Start time (Start-Zeit)	00:00
End time (End-Zeit)	23:59
On Time (On-Zeit)	01:00
Off Time (Off-Zeit)	02:25

LADEGERÄT ALARMPARAMETER

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Mindestmenge in % für CCM™-Signalabgabe)	30 %
Maximum Lead Displacement (Maximale Verlagerung der Elektroden)	20 %

ANHANG II

Kommunikationen/Telemetrie

zwischen dem OPTIMIZER Smart IPG und dem OMNI Smart Programmiergerät:

- **OPTIMIZER Smart IPG zum OMNI Smart Programmiergerät:**
  - PPM: "0" = 180 µs, "1" = 270 µs
  - 14,5 kHz LC durch Puls angeregt
  - 1 Zyklus pro Puls bis auf 10 % gedämpft
  - Investierte Energie pro Puls 0,36 µJ → 5,14 $mW_{Höchstwert}$ pro Puls; 1,8 $mW_{Durchschnitt}$
- **OMNI Smart Programmiergerät zum OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: "0" = kein Träger, "1" = Träger für 305 µs
  - 23 kHz Trägerfrequenz
  - Strom: 0,56 $W_{Höchstwerte}$; 0,27 $W_{Durchschnitt}$

ANHANG III

Testverfahren für das Gerät / die Geräte-Interaktion:

Patienten mit einem konkomitierendem Gerät (z. B. ICD, Herzschrittmacher) bedürfen einer zusätzlichen Prüfung nach der Implantation, um sicherzustellen, dass beide Geräte, sowohl der OPTIMIZER Smart IPG als auch das konkomitierende Gerät ordnungsgemäß funktionieren. Das erforderliche Testverfahren umfasst folgende Schritte:

1. Programmieren Sie den ICD so, dass er während dieses Tests keine antitachykarde Behandlung durchführt.
2. Aktivieren Sie die kardiale Kontraktilitätsmodulations-Therapie und programmieren Sie die Abtastfenster des OPTIMIZER Mini IPG, um die kardiale Kontraktilitätsmodulations-Therapie in Anwesenheit des Begleitgeräts konsequent durchzuführen.
3. Verlängern Sie die Verzögerung der CCM™-Signalabgabe wiederholt und beobachten Sie die intrakardialen Echtzeit-Elektrogramme (ICD-EGM), um die maximale Zeitverzögerung der CCM™-Signalabgabe zu bestimmen, die erlaubt ist, bevor der ICD beginnt, die Therapieimpulse der kardialen Kontraktilitätsmodulation als R-Wellen unangemessen zu erfassen.
4. Dokumentieren Sie die maximale Verzögerung der CCM™-Signalabgabe.
5. Programmieren Sie die Verzögerung der CCM™-Signalabgabe auf den Wert vor dem Test.
6. Dokumentieren Sie die Neuprogrammierung der Verzögerung der CCM™-Signalabgabe mit einem Parameterausdruck der Einstellung des IPG.
7. Programmieren Sie der ICD so um, dass er eine antitachykarde Therapie durchführen kann.

8. Dokumentieren Sie die Reaktivierung der antitachykarden Therapie mit einem Parameterausdruck der ICD-Einstellung.

ANHANG IV

A. Aktuelle klinische Zusammenfassung: FIX-HF-5C

1.0 Studiendesign

FIX-HF-5C war eine prospektive, randomisierte extern verblindete multizentrische Studie an 160 Patienten. Wesentliche Einschlusskriterien umfassten EF ≥ 25 % und ≤ 45 %, normalen Sinusrhythmus, QRS-Dauer <130 ms und NYHA-Klasse-III oder ambulant behandelte Herzinsuffizienz der Klasse IV trotz GDMT (einschließlich ICD wenn indiziert). Wesentliche Ausschlusskriterien umfassten einen Baselinespitzenwert von VO_2 < 9 oder > 20 mL/min/kg, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz 30 Tage vor der Aufnahme, klinisch signifikante Umgebungsektopie (> 8.900 vorzeitige Kammerkontraktionen [PVCs] / 24 Stunden), PR-Intervall > 375 ms und chronisches Vorhofflimmern oder Vorhofflattern innerhalb von 30 Tagen nach der Aufnahme.

Ein Datum für die Implantierung der Vorrichtung wurde für alle qualifizierten Patienten festgelegt und diente für alle Patienten als Studienstartdatum (SSD). Die Patienten wurden dann 1:1 entweder in die Fortführung von OMT alleine (Kontrollgruppe) oder OMT plus CCM (CCM-Gruppe) randomisiert. Den in die CCM-Gruppe randomisierten Patienten wurde die Vorrichtung implantiert und der Implantierungsterm wurde für die in die Kontrollgruppe randomisierten Patienten storniert. Die Patienten kehrten nach 2 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen zur Bewertung in die Klinik zurück. Nachfolgetermine umfassten 2 CPX-Tests, eine verblindete NYHA-Bewertung, eine MLWHFQ-Lebensqualitätsbewertung und eine Bewertung von unerwünschten Ereignissen (Adverse Events; AEs).

Verblindung von NYHA und CPX

NYHA wurde durch einen verblindeten Kliniker vor Ort bewertet, der sein klinisches Standardverfahren einsetzte.

CPX-Prüfungen wurden durch ein unabhängiges Kernlabor bewertet, das gegen die Randomisierungszuordnung der einzelnen Patienten verblindet war.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde als die Änderung des Spitzen-VO_2-Werts in der Bewertung durch das verblindete Kernlabor nach 24 Wochen im Vergleich mit der Baseline zwischen der Kontroll- und CCM-Gruppe definiert. Die primäre Wirksamkeitsanalyse setzte ein bayessches lineares Modell mit wiederholten Messungen ein, um die Gruppenunterschiede des mittleren Spitzen-VO_2-Werts 24 Wochen nach der Baseline zu schätzen, wobei ein fester Anteil von 30 % Informationen (70 % Abgewichtung) aus der entsprechenden Behandlungsgruppendifferenz entliehen wurden,

die in der FIX-HF-5-Studienuntergruppe beobachtet werden, die als EF ≥ 25 % definiert ist.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

Weil mehrere sekundäre Hypothesen vorlagen, die geprüft wurde, war die Methode der Alphakontrolle die hierarchische Methode mit geschlossener Form. Für diese Analysen wurde die Nullhypothese abgelehnt und der nächste sekundäre Endpunkt wurde geprüft, wenn der einseitige p-Wert für den sekundären Endpunkt ≤ 0,025 war. Die Hierarchie für die Prüfung der sekundären Endpunkte ist wie folgt:

- Fragebogen für Minnesota zum Leben mit Herzinsuffizienz
- NYHA-Klassifizierung
- Spitzen-VO_2 mit Spitzen-Atemaustauschverhältnis (Respiratory Equivalent Ratio; RER) ≥ 1,05

Sicherheitsendpunkte

Der primäre Sicherheitsendpunkt war der Anteil der Patienten, der während der 24-wöchigen Nachverfolgungsperiode eine mit der OPTIMIZER-Vorrichtung oder dem Verfahren zusammenhängende Komplikation erlitten, die jeweils durch das Events Adjudication Committee (EAC) festgestellt wurde. Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde gegen ein vorgegebene Leistungsziel von 70 %, das von mehreren vorherigen Studien abgeleitet wurde, die CRT umfassten (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier, and P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Andere Sicherheitsendpunkte umfassten Todesfälle aller Ursachen, kardiovaskuläre Todesfälle oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen, eine zusammengesetzte Rate von kardiovaskulärem Tod oder Krankenhausaufenthalt in Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und die Gesamtanzahl der AEs und SAEs.

2.0 Demographische und Baseline-Merkmale

Unter den 160 qualifizierten Patienten wurden 74 in die CCM-Gruppe randomisiert und 86 wurden in die Kontrollgruppe randomisiert. In der CCM-Gruppe erhielten 6 Patienten die Vorrichtung nicht und 2 Patienten verstarben vor dem 24-Wochentermin (darunter 1 Patient, der vor der Randomisierung verstarb). In der Kontrollgruppe verstarben 4 Patienten und 3 Patienten verließen die Studie vor dem 24-Wochentermin.

Die Gruppen waren bezüglich demographischer und Baseline-Merkmale gut ausgeglichen (**Tabelle** 1). Allgemein lag das Durchschnittsalter bei ca. 63 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten waren weiß und männlich, und die Ätiologie war vornehmlich die einer ischämischen Kardiomyopathie, deren Eigenschaften typisch für jüngere Studien zu Herzinsuffizienz sind. Der durchschnittliche Spitzen-VO_2-Wert lag zur Baseline bei ca. 15 mL/kg/min, was im Vergleich mit der gewöhnlichen Bevölkerung leicht verringert ist. Die Eigenschaften der prospektiv aufgenommenen FIX-HF-5C-Patienten waren ähnlich wie

die der FIX-HF-5-Untergruppe, die für die bayessche Analyse verwendet wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische und Baseline-Merkmale

	FIX-HF-5C		**FIX-HF-5-Untergruppe (25 % ≤ EF ≤ 35 %)**	
	CCM (N=74)	**Kontrollgruppe (N=86)**	**CCM (N=117)**	**Kontrollgruppe (N=112)**
Durchschnittsalter (Jahre)	63	63	59	60
Männlich	73 %	79 %	71 %	74 %
Weiß	74 %	71 %	75 %	72 %
Ischämische Herzinsuffizienz	62 %	59 %	72 %	69 %
Vor MI	49 %	59 %	67 %	59 %
Vor PM/ICD-System	88 %	85 %	80 %	79 %
Diabetes	51 %	49 %	49 %	52 %
NYHA Klasse III Klasse IV	 87 % 14 %	 91 % 9 %	 93 % 7 %	 87 % 13 %
QRS-Dauer (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Spitzen-VO_2 (mL/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Belastungszeit (Minuten)	11,4	10,6	11,3	11,7
6MHW (Meter)	317	324	326	324
MLWHFQ (Gesamtpunktzahl)	56	57	60	56

Mittelwert oder % (n/N)

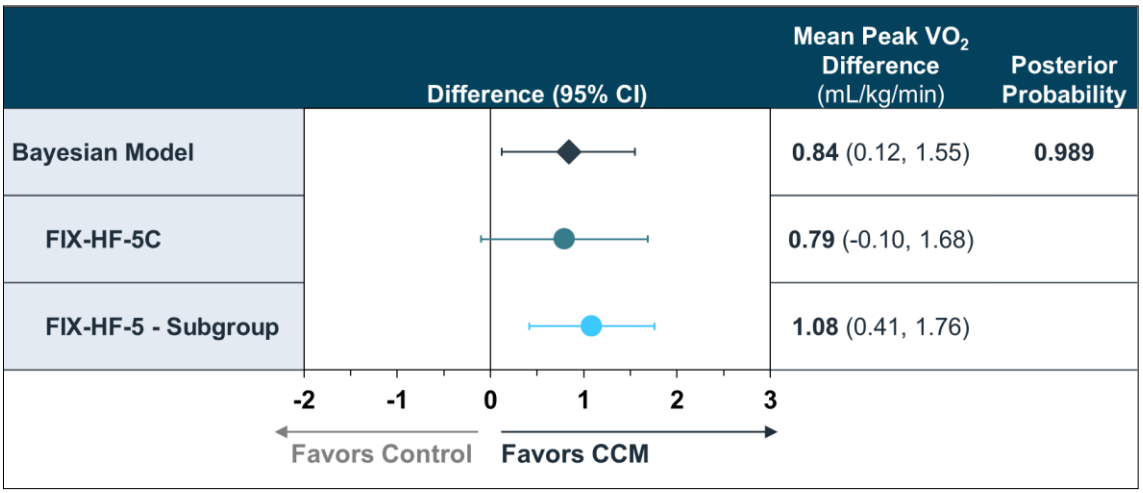
3.0 Wirksamkeitsergebnisse

a. <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u>

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erreicht. Die modellbasierte geschätzte mittlere Differenz des Spitzen-VO_2-Werts nach 24 Wochen zwischen der CCM- und Kontrollgruppe lag bei 0,84 mL/kg/min, wobei ein glaubhaftes 95-%- Bayes-Intervall von (0,12; 1,55) mL/kg/min vorlag. Die Wahrscheinlichkeit, dass CCM der Kontrollgruppe überlegen ist, lag bei 0,989, was das Kriterium von 0,975 überschreitet, das für eine statistische Signifikanz des primären Endpunkts erforderlich ist.

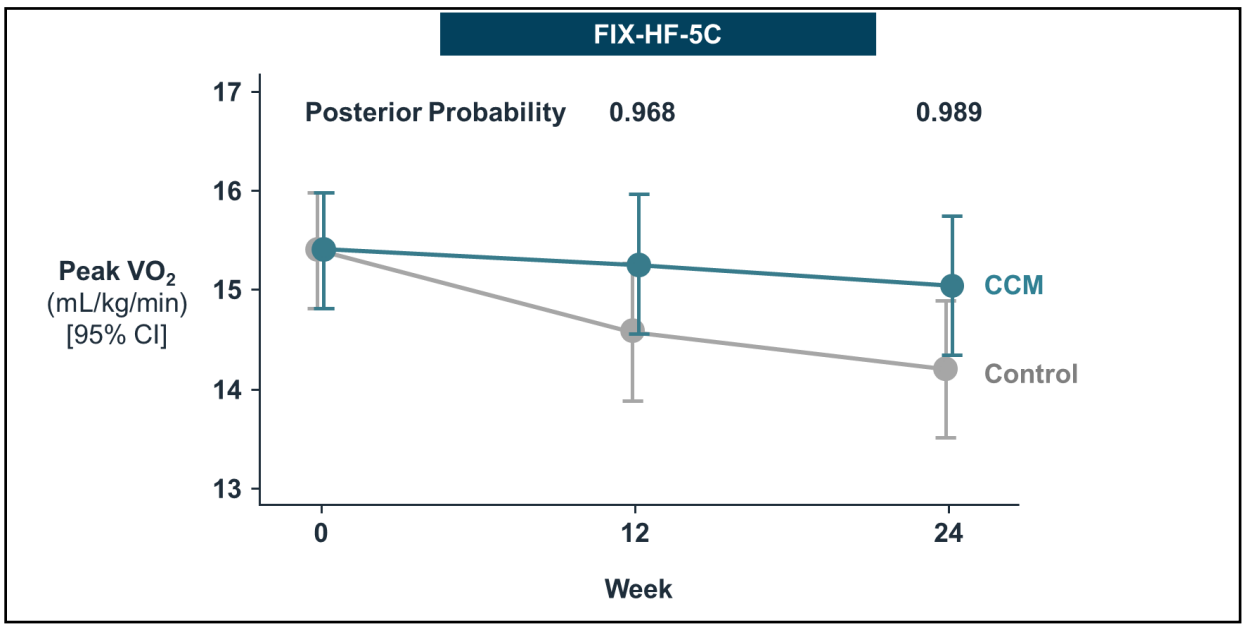
Figur 1 zeigt, dass die Punktschätzung des bayesschen Modells der Schätzung rein aus der FIX-HF-5C-Studie sehr ähnlich ist. Das Modell verwendet jedoch außerdem die Qualitativ hochwertigen Daten der vorherigen randomisierten Blindstudie, was die Genauigkeit der Schätzung verbessert. Wenn FIX-HF-5C eine alleinstehende Studie wäre, wäre der mittlere CI angemessen. Das bayessche Modell erlaubt uns jedoch, die Gesamtheit der klinischen Erfahrung einzubeziehen, die die Genauigkeit der

Wirkungsgrößenschätzung verbessert und durch den engeren CI-Wert von 95 % mit der bayesschen Schätzung dargestellt ist.



Figur 1: Spitzen-VO_2 laut Studie

Die Verbesserung des Spitzen-VO_2-Werts, der im Lauf der Zeit aufgebaut wurde, von 3 bis 6 Monaten (Figur 2). Die Wirksamkeit der Behandlung lässt sich in dieser Kurve als ein Ergebnis einer wesentlichen Verringerung des VO2-Werts für die Kontrollgruppe mit relativ geringer Erhöhung des VO2-Werts für die Behandlungsgruppe sehen.



Figur 2: Zeitverlauf der Wirksamkeit der Behandlung auf den Spitzen-VO_2-Wert (FIX-HF-5C)

Selektivitätsanalysen, die den primären Wirksamkeitsendpunkt umfassen, wurden durchgeführt, in denen fehlende Daten mit unterschiedlichen Mechanismen oder

Modifikationen gehandhabt werden (**Tabelle** 2). Das Zuschreibungsverfahren hat sich auf die Ergebnisse ausgewirkt, und die VO2-Schätzung variierte verfahrensabhängig von 0,48 bis 0,84. Die Schlussfolgerung der Überlegenheit von CCM bezüglich des mittleren Spitzen-VO_2-Werts war über alle Sensitivitätsanalysen hinweg konsistent. Weiterhin würde die primäre Analyse mit jeder Leihgewichtung von 0,11 oder mehr statistische Signifikanz erreichen (wie oben angemerkt, war im Analyseplan 0,30 vorgegeben).

Tabelle 2: Studienübergreifende Wirksamkeit der Behandlung auf den Spitzen-VO2-Wert

Studie	**Population**	**Bayessche VO_2-Schätzung**	**Bayessche nachträgliche Wahrscheinlichkeit**
Primäranalyse mit Leihen FIX-HF-5C & FIX-HF-5	Zuschreibung (Tod = 0)	0,836	0,989
	Zuschreibung (Tod = geringster Spitzen-VO_2)	0,693	0,988
	Abgeschlossene Fälle (keine Zuschreibung)	0,603	0,978
Gesammelte FIX-HF-5C & FIX-HF-5	Abgeschlossene Fälle (keine Zuschreibung)	0,749	0,999
FIX-HF-5C alleine	Zuschreibung (Tod = 0)	0,799	0,960
	Zuschreibung (Tod = geringster Spitzen-VO_2)	0,611	0,957
	Abgeschlossene Fälle (keine Zuschreibung)	0,480	0,916
FIX-HF-5 alleine	Zuschreibung (Tod = 0)	1,074	1,00
	Abgeschlossener Fall (keine Imputation)	1,080	1,00

b. <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u>

Die MLWHFQ-Ergebnisse bei 24 Wochen sind in Tabelle 3 vorgelegt und zeigen, dass die CCM-Gruppe der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) in jeder Studie statistisch signifikant überlegen war.

Tabelle 3: Änderung der MLWHFQ nach 24 Wochen pro Studie

	Differenz (95 % CI) in MLWHFQ-Gesamtpunktzahl zwischen den Gruppen	**p-Wert (1-seitig)**
Gesammelte Daten	-10,9 (-14,6; -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6; -5,9)	< 0,001
FIX-HF-5-Untergruppe	-10,8 (-15,6; -6,1)	< 0,001

Der Prozentsatz der Patienten, die sich pro Studie um 1 oder mehr NYHA-Klassen verbesserten war in der CCM-Gruppe der Kontrollgruppe statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$ in jeder Studie; Tabelle 4).

Tabelle 4: Patienten, die pro Studie nach 24 Wochen eine Verbesserung von ≥ 1 Klasse in NYHA erreichen

Änderung von ≥ 1 Klasse in der NYHA-Klasse	**CCM**	**Kontrollgruppe**	**p-Wert (1-seitig)**
Gesammelte Daten	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-Untergruppe	47/103 (45,6 %)	27/94 (28,7 %)	< 0,001

In der FIX-HF-5C-Studie lag der p-Wert für den Vergleich des mittleren Spitzen-VO_2-Werts nach 24 Wochen für die CCM- im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Beobachtungen mit RER > 1,05 bei 0,1100. Daher wurde dieser sekundäre Wirksamkeitsendpunkt nicht durch FIX-HF-5C-Daten alleine erreicht. Wenn Daten aus den FIX-HF-5- und FIX-HF-5C -Studien gesammelt werden, wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit einem p-Wert von 0,009 auf 0,62 mL/kg/min geschätzt. Weiterhin wurde der Endpunkt in der FIX-HF-5-Untergruppe (Tabelle 5) erreicht.

Tabelle 5: Änderung des Spitzen-VO2-Werts in Tests mit RER ≥ 1,05 nach 24 Wochen pro Studie

	Differenz (95 % CI) des Spitzen-VO_2-Werts (mL/kg/min) zwischen den Gruppen	**p-Wert (1-seitig)**
Gesammelte Daten	0,62 (0,11; 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25; 1,11)	0,1100
FIX-HF-5-Untergruppe	0,83 (0,06; 1,61)	0,017

Eine wesentliche Wirksamkeit der Behandlung wurde in 6 explorativen Ergebnissen festgestellt. Nach 24 Wochen lag keine wesentliche Ausirkung auf die Änderung des VE/VCO_2-Werts vor.

4.0 Sicherheitsergebnisse

Das Auftreten von AEs in dieser Studie war relativ gering. Vergleiche zwischen den Gruppen zeigten die AEs aus der für die Analyse erstellten Tabelle betreffend keine statistischen Unterscheide zwischen der CCM- und Kontrollgruppe.

a. <u>Primärer Sicherheitsendpunkt</u>

Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde erfüllt, wie in **Tabelle** 6 gezeigt ist. Der komplikationsfreie Anteil der CCM-Gruppenkohorte lag mit einer geringeren Konfidenzgrenze von 79,9 % (einseitiges Alpha=0,025) bei 89,7 % (61/68). Dies übertraf die vorgegebene Grenze von 70 %. Die Mehrzahl der Komplikationen (5/7, 71,4 %) waren verrutschte Leitungen.

Tabelle 6: Primärer Sicherheitsendpunkt (FIX-HF-5C, nur behandelte CCM-Gruppe)

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

b. Sekundäre Sicherheitsendpunkte (FIX-HF-5C)

Wie in der Tabelle 7 gezeigt, waren das Nichteintreten von Todesfällen, das Nichteintreten von kardiovaskulären Todesfällen und das Nichteintreten von Todesfällen oder Krankenhausaufenthalten aller Ursachen nach 24 Wochen in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 7: Sekundäre Sicherheitsendpunkte bei 24 Wochen (FIX-HF-5C)

Nichteintreten von	CCM	Kontrollgruppe	p-Wert
Todesfällen aller Ursachen	98,3 %	95,3 %	0,2549
Kardiovaskulären Todesfällen	100 %	96,5 %	0,1198
Todesfällen oder Krankenhausaufenthalten aller Ursachen	78,1 %	77,7 %	0,9437

Referenz:

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. Aktuelle klinische Zusammenfassung: FIX-HF-5C2

Einführung

Frühere Versionen der OPTIMIZER-Vorrichtung, die unter der aktuellen US IDE eingesetzt werden, verlangten die Erkennung von Vorhofdepolarisation über eine Vorhofleitung, um die Abgabe von CCM-Impulsen korrekt zu timen. Dementsprechend hat das Vorliegen von Vorhofflimmern oder -flattern die Abgabe von CCM-Signalen technisch eingeschränkt. Die aktuelle Version des OPTIMIZERs, der 2-Lead OPTIMIZER Smart, benötigt keinen Vorhofsensor und kann dennoch eine sichere und effektive Abgabe von CCM auf die Herzkammer sicherstellen. Der 2-Lead OPTIMIZER Smart verringert die erforderlichen Leitungen von 3 auf 2, sodass die CCM-Therapie für einen größeren Bereich von symptomatischen HI-Patienten eingesetzt werden kann, während die Hardwarelast und damit zusammenhängende leitungsbezogene unerwünschte Ereignisse für alle mit CCM behandelten Patienten verringert wird.

Die häufigsten Komplikationen, die in den Studien FIX-HF-5 und FIX-HF-5C beobachtet wurden, waren ein Verrutschen der Leitung, Beschädigung der Leitungsisolierung und Leitungsbruch, was eine weitere Operation zur Revision oder zum Austausch der Leitung erforderlich machte. Ähnlich sind solche leitungsbezogenen Komplikationen die für CRT-, ICD- und Schrittmachergeräte am häufigsten genannten Komplikationen. Daher kann die Fähigkeit, die für eine bestimmte Vorrichtung, wie etwa für den OPTIMIZER Smart, erforderliche Gesamtanzahl der Leitungen zu verringern, potenziell die Gesamtkomplikationsrate der Vorrichtung zu verringern. Das Verbessern der inhärenten Sicherheit des OPTIMIZER Smart erlaubt Ärzten die Erweiterung seiner Verwendung und ermöglicht es damit, mehr Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu helfen.

1.0 Überblick über das Studiendesign

Die FIX-HF-5C2-Studie war eine multizentrische prospektive, rein auf Behandlung berichtete Einzelarmbehandlungsstudie für die 2-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart Systems. Sechzig Patienten wurden aufgenommen und erhielten das OPTIMIZER Smart System implantiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Verbesserung der Belastungstoleranz, gemessen durch den Spitzen-VO2-Wert bei der Spiroergometrie (Cardiopulmonary Exercise Testing; CPX). Die CPX-Daten wurden durch ein unabhängiges Kernlabor bewertet. Ergebnisse für Probanden, denen der OPTIMIZER Smart implantiert wurde, wurden bezüglich der mittleren Änderung des Spitzen-VO2-Werts nach 24 Wochen ab der Baseline mit den Spitzen-VO2-Ergebnissen für die Probanden in der Kontrollgruppe der FIX-HF-5C-Studie verglichen.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt für die FIX-HF-5C2-Studie war eine Bewertung der durchschnittlichen täglichen Menge der CCM-Behandlung, die während der 24-wöchigen Studie erfolgte. Die Probanden mit der OPTIMIZER 2-Leitungsvorrichtung in der FIX-HF-5C2-Studie wurden mit den Probanden mit der OPTIMIZER 3-Leitungsvorrichtung aus der FIX-HF-5C-Studie verglichen, um festzustellen, ob ein Unterschied zwischen der Behandlung durch die beiden Vorrichtungskonfigurationen vorlag.

Der primäre Sicherheitsendpunkt in der FIX-HF-5C2-Studie war der Prozentsatz der Probanden, die während der Nachverfolgungsperiode von 24 Wochen mit der

OPTIMIZER-Vorrichtung oder dem Verfahren zusammenhängende Komplikationen erlitten. Komplikationen wurden durch ein unabhängiges Ereigniskomitee bewertet.

2.0 Überblick über die Methodologie

Standorte identifizierten potenzielle Patienten aus der Patientenpopulation ihrer Klinik mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Zielpatientenpopulation bestand aus Probanden mit Ejektionsfraktionen von 25 bis 45 % (einschließlich), deren Symptome der NYHA-Funktionsklasse III oder der ambulanten NYHA-Klasse IV entsprachen. Die informierte Zustimmung, der Baseline-Screeningtest unterzogen zu werden, um die Qualifizierung für die Studie festzustellen, wurde von potenziellen Probanden eingeholt, die in die Studie aufgenommen wurden. Die Baseline-Screeninguntersuchungen umfassten: einen medizinischen Verlauf, eine körperliche Untersuchung, Medikamentenverlauf, Bluttests, Spiroergometrie (CPX), um den Spitzen-VO2-Werts festzustellen, Echokardiographie, um die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) festzustellen, 12-Kanal-EKG und eine NYHA-Klassenbewertung. Die CPX- und Echokardiographietests wurden durch ein unabhängiges Kernlabor bewertet.

Probanden, die die Baselineprüfung und Qualifikationskriterien bestanden, erhielten einen Termin für die nächstmögliche Implantation des OPTIMIZER Smart mit 2 Leitungen. Die Probanden kehrten dann nach 2 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen nach der ersten Implantierung zur Bewertung in die Klinik zurück. Bei den Terminen nach 12 Wochen und nach 24 Wochen wurden die Probanden einer körperlichen Untersuchung, einer Medikamentenbewertung, einem Bluttest, einem CPX-Test, einer NYHA-Bewertung und einer Bewertung von unerwünschten Ereignissen unterzogen. Die Datensammlung für die Bewertung der Studienendpunkte wurde mit dem Termin nach 24 Wochen abgeschlossen.

3.0 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Prüfer und Anzahl der Standorte

8 Standorte nahmen an der FIX-HF-5C2-Studie teil. 8 Hauptprüfer sind nachfolgend in *Tabelle 1* angegeben.

Tabelle 1: Liste der Standorte

Prüfer/Prüfungsstandort	Untersucht	Aufgenommen
Standort A	7	4 (6,7 %)
Standort B	33	18 (30,0 %)
Standort C	3	1 (1,7 %)
Standort D	43	12 (20,0 %)
Standort E	8	3 (5,0 %)
Standort F	14	3 (5,0 %)
Standort G	6	1 (1,7 %)
Standort H	39	18 (30,0 %)
GESAMT	**153**	**60**

3.2 Verantwortung der Probenden für die Studientermine

Tabelle 2 enthält die Patientendisposition. Es wurden 153 Probanden untersucht. Aus diesen wurden 60 Probanden aufgenommen und allen 60 Probanden wurde die Studienvorrichtung eingesetzt. Ein Proband schied vor dem Ende der 24 Wochen aus. Es gab keine Todesfälle. Die Nachverfolgung durch Studientermine wird in der Tabelle zusammen mit der Anzahl und dem Prozentsatz der Probanden angegeben, die die Belastungsprüfung für den primären Endpunkt erfolgreich abgeschlossen haben. Insgesamt kehrten 53 Probanden nach 12 Wochen für die Belastungsprüfung zurück, und 55 Probanden nahmen den Belastungsprüfungstermin nach 24 Wochen wahr. Bei einem (1) Proband wurde die Prüfung nach 12 Wochen als unzureichend eingestuft, und bei 3 Probanden wurde die Prüfung nach 24 Wochen als unzureichend eingestuft. Damit verblieben nach 12 Wochen 52 und nach 24 Wochen 52 bewertbare Prüfungen. Ein Proband schied vor dem Ende der 24 Wochen aus der Studie aus.

Tabelle 2: Patientendisposition

Variable	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Untersucht	153
Aufgenommen / implantiert	60 (39,2 %)
Per Protokoll (PP)	59 (98,3 %)
Verstorben[1]	0 (0,0 %)
Ausgeschieden[1]	1 (1,7 %)
Termin in Woche 12 wahrgenommen	59 (98,3 %)
Belastungstest nach 12 Wochen abgeschlossen	53 (88,3 %)
Belastungstest nach 12 Wochen bewertbar[2]	52 (86,7 %)
Termin in Woche 24 wahrgenommen	59 (98,3 %)
Belastungstest nach 24 Wochen abgeschlossen	55 (91,7 %)
Belastungstest nach 24 Wochen bewertbar[2]	52 (86,7 %)

[1] Vor dem Termin nach 24 Wochen

[2] Enthält nur Probanden mit einem gültigen Spitzen-VO_2-Wert laut Feststellung durch das Kernlabor für den jeweiligen Termin.

3.3 Baseline-Merkmale

Die Baseline-Merkmale der Probanden in der FIX-HF-5C2-Studie sind in ***Tabelle 4*** zusammen mit den Baseline-Merkmalen der FIX-HF-5C Studiengruppen dargelegt. Von besonderem Interesse sind die Vergleiche zwischen der OPTIMIZER-Gruppe aus der FIX-HF-5C2-Studie und der Kontrollgruppe aus der FIX-HF-5C-Studie, da diese Gruppen die primären Vergleichsgruppen für die Wirksamkeitsanalysen bilden. Bei einem Nennwert von 0,05 für die Signifikanz waren die Probanden aus FIX-HF-5C2 älter (66,3 ± 8,9 vs. 62,8 ± 11,4), hatten eine geringere Prävalenz von Diabetes (30 %

vs. 48,8 %), und einen geringeren LVEDD-Wert (57,7 ± 6,8 vs. 60,2 ± 7,0) als Probanden in der FIX-HF-5C-Kontrollgruppe. Auch wenn die FIX-HF-5C2-Probanden einen geringeren LVEDD aufwiesen, war der LVEF zwischen den beiden Gruppen (34,1 + 6,1 vs. 32,5 + 5,2 %) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Der Spitzen-VO2-Werts des CPX-Tests zur Baseline war bei beiden Gruppen ähnlich, aber die FIX-HF-5C2-Probanden wurden eine volle Minute länger belastet als die Probanden der FIX-HF-5C-Kontrollgruppe (11,6 + 2,9 vs. 10,6 + 3,1 Minuten). Diese Differenz war statistisch signifikant ($p<0,04$).

Dem Studienzweck und -aufbau entsprechend, zeigten bei der Baseline signifikant mehr Probanden in der FIX-HF-5C2-Studie ein permanentes Vorhofflimmern, wie durch das Vorhandensein von Vorhofflattern in der Baseline-EKG-Aufzeichnung zu sehen ist. Auch wenn dies keine statistische Signifikanz erreicht, umfasste FIX-HF-5C2 nur 1 NYHA-Klasse-IV-Probanden, während FIX-HF-5C 8 Probanden in NYHA-Klasse IV umfasste. Dieser Unterschied entpsricht der klinischen Praxis. Es handelt sich nicht um eine behördliche Einschränkung, da das Protokoll eingeführt wurde, bevor die Anwendungsindikationen auf NYHA-III-Probanden beschränkt wurde. NYHA-IV-Probanden waren in der FIX-HF-5C2-Studie zulässig. Die klare klinische Praxis der Auswahl von Probanden der NYHA-Klasse III in der FIX-HF-5C2-Studie bestätigt, dass die NYHA-III-Funktionsklassengruppe das geeignete ziel für die CCM-Therapie ist. Alle anderen Eigenschaften waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich.

Die Baseline-Medikamentenverwendung ist in der ***Tabelle 5*** dargelegt.

Tabelle 4: Baseline-Merkmale: ITT-Population

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-Wert[1]**	**Kontrollgruppe**	**P-Wert[1]**
Alter (Jahre)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Männlich	53 (88,3 %)	54 (73,0 %)	0,032	68 (79,1 %)	0,182
Ethnizität (weiß)	40 (66,7 %)	55 (74,3 %)	0,346	61 (70,9 %)	0,590
CHF-Ätiologie (ischämisch)	41 (68,3 %)	46 (62,2 %)	0,473	51 (59,3 %)	0,299
Vor MI	36 (60,0 %)	36 (48,6 %)	0,224	51 (59,3 %)	1,000
Vorheriges CABG	13 (21,7 %)	18 (24,3 %)	0,837	23 (26,7 %)	0,560
Vorheriges ICD oder PM-System	55 (91,7 %)	67 (94,4 %)	0,731	73 (85,9 %)	0,432
Vorheriges ICD (ICD,CRT-D,S-ICD)	53 (88,3 %)	66 (93,0 %)	0,382	73 (85,9 %)	0,804
Vorheriges PM	2 (3,3 %)	1 (1,4 %)	0,593	0 (0,0 %)	0,170
Angina	2 (3,3 %)	5 (6,8 %)	0,459	6 (7,0 %)	0,471
Diabetes	18 (30,0 %)	38 (51,4 %)	0,014	42 (48,8 %)	0,027
Permanentes Vorhofflimmern bei Baseline	9 (15,0 %)	0 (0 %)	0,0005	0 (0 %)	0,0002
Vorgeschichte von Vorhofrhythmusstörungen	34 (56,7 %)	25 (33,8 %)	0,009	35 (40,7 %)	0,065
Vorhofflattern	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	6 (7,0 %)	0,761
Vorhofflimmern	28 (46,7 %)	20 (27,0 %)	0,029	27 (31,4 %)	0,082
Häufige PACs	3 (5,0 %)	3 (4,1 %)	1,000	1 (1,2 %)	0,306
Andere Vorhofabweichungen	2 (3,3 %)	2 (2,7 %)	1,000	3 (3,5 %)	1,000
Vorgeschichte von Kammerrhythmusstörungen	17 (28,3 %)	26 (35,1 %)	0,459	28 (32,6 %)	0,716
Kammerflimmern	5 (8,3 %)	5 (6,8 %)	0,752	8 (9,3 %)	1,000
Ventrikuläre Tachykardie	13 (21,7 %)	19 (25,7 %)	0,685	19 (22,1 %)	1,000
Häufige PVCs	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	7 (8,1 %)	1,000
NYHA					
Klasse III	59 (98,3 %)	64 (86,5 %)	0,023	78 (90,7 %)	0,082
Klasse IV	1 (1,7 %)	10 (13,5 %)	0,023	8 (9,3 %)	0,082

[1]Im Vergleich mit der FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe über den exakten Test nach Fisher für binäre Variablen und Zwei-Stichproben-t-Test für fortlaufende Variablen.

Tabelle 5: Baseline-Medikamente: ITT-Population

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-Wert[1]**	**Kontrollgruppe**	**P-Wert[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0 %)	61 (82,4 %)	0,393	72 (83,7 %)	0,212
ACE-Inhibitor	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
Betablocker	57 (95,0 %)	72 (97,3 %)	0,656	82 (95,3 %)	1,000
Diuretika	44 (73,3 %)	57 (77,0 %)	0,689	67 (77,9 %)	0,558
Sekundäre Diuretika	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
Aldosteroninhibitor	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
Nitrate	11 (18,3 %)	18 (24,3 %)	0,527	26 (30,2 %)	0,124
Calciumantagonisten	6 (10,0 %)	9 (12,2 %)	0,787	8 (9,3 %)	1,000
Antiarrhythmikum	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	0,108	12 (14,0 %)	0,013
Antitrombozyten-Medikament	41 (68,3 %)	54 (73,0 %)	0,572	59 (68,6 %)	1,000
Antikoagulanzien	27 (45,0 %)	19 (25,7 %)	0,028	18 (20,9 %)	0,003

[1]Im Vergleich mit der FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe über den exakten Test nach Fisher.

Baseline-Medikamente gegen Herzinsuffizienz sind in ***Tabelle 5*** zusammengefasst. Die einzigen wesentlichen Unterschiede waren eine höhere Verwendung von ARNis, Antiarrhythmika und Antikoagulanzien bei den FIX-HF-5C2-Probanden. Die höhere Verwendung von ARNi spiegelt die Tatsache wider, dass sie gegen Ende der FIX-HF-5C Studie eingeführt wurden. Die höhere Verwendung von Antiarrhythmika und Antikoagulanzien spiegelt den Einschluss von Patienten mit Vorhofflimmern wider; diese Patienten waren in der FIX-HF-5C-Studie ausgeschlossen. ***Tabelle 6*** schlüsselt die Verwendung von Antiarrhythmika in den Studien FIX-HF-5C2 und FIX-HF-5C zum Vergleich auf.

Tabelle 6: Baseline-Antiarrhythmika

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Kontrollgruppe**
Antiarrhythmikum	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 Primärer Wirksamkeitsendpunkt

a. Bayessche Analyse

Ein bayessches Modell mit wiederholten Messungen wurde verwendet, um Gruppenunterschied des mittleren Spitzen-VO_2-Werts 24 Wochen nach der Baseline bei FIX-HF-5C2-Vorrichtungspatienten im Vergleich mit FIX-HF-5C-Kontrollpatienten zu schätzen, wobei 30 % der Informationen (70 % Abgewichtung) aus der jeweiligen Gruppendifferenz entliehen wurden, die in den FIX-HF-5-Untergruppendaten beobachtet wurden.

In der FIX-HF-5C2-Vorrichtungsgruppe stellten 55 der 60 Patienten wenigstens eine Spitzen-VO_2-Messung nach der Baseline zur Verfügung, und 52 Patienten stellten Spitzen-VO_2-Messungen nach 24 Wochen zur Verfügung. Es gab keine Todesfälle unter den FIX-HF-5C2-Probanden im 24-Wochen-Beurteilungszeitraum, und es gab keine fehlenden Beobachtungen wegen Krankenhausaufenthalten aufgrund von Herzinsuffizienz. Patienten in der FIX-HF-5C-Kontrollgruppe, denen die Spitzen-VO_2-Beobachtungen aufgrund von Todesfällen fehlen, werden jedoch laut dem FIX-HF-5C-Protokoll Nullen zugeschrieben. Für diese Analyse liegen insgesamt 146 Patienten und 397 nichtfehlende Spitzen-VO_2-Beobachtungen in den kombinierten FIX-HF-5C2 Vorrichtungs- und FIX-HF-5C-Kontrollgruppen vor.

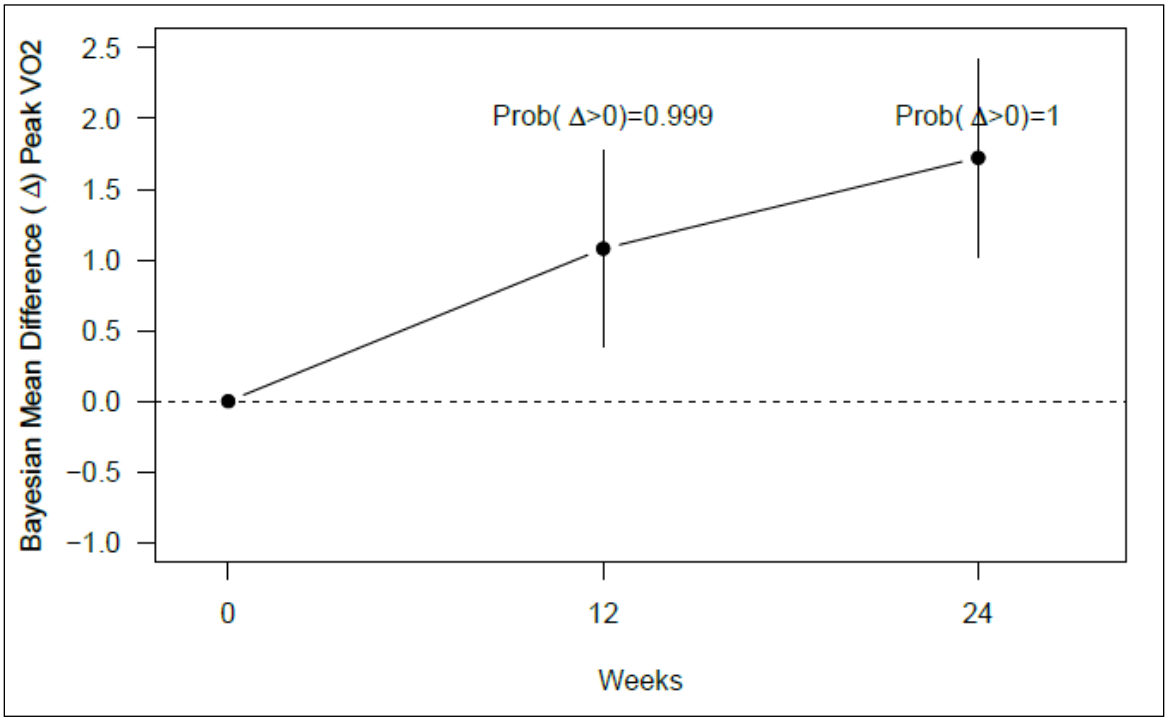
Die Tabellen 7 und 8 stellen Ergebnisse der bayesschen Analyse bereit, während die Figuren 1 und 2 die Spitzen-VO2-Ergebnisse grafisch zeigen.

Tabelle 7: Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, SD der Spitzen-VO2-Werts nach Gruppe und Zeit

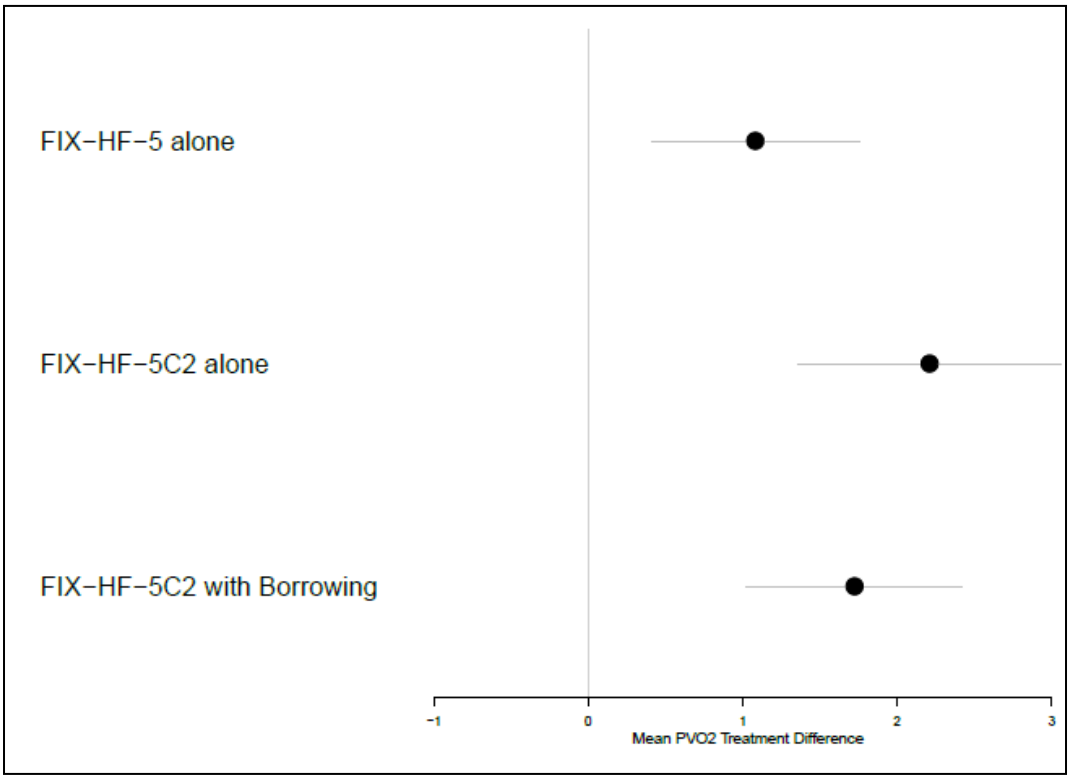
	AnzB (beobachtet)		AnzB (fehlend)		Mittel		Standardabweichung	
	Kontroll-gruppe	Vorrichtung	Kontroll-gruppe	Vor-richtung	Kontroll-gruppe	Vor-richtung	Kontroll-gruppe	Vor-richtung
Baseline	86	60	0	0	15.36	15.01	2.81	2.94
12 Wochen	73	52	13	8	14.59	16.01	4.29	3.34
24 Wochen	74	52	12	8	14.34	16.22	4.69	3.09

Tabelle 8: Ergebnisse der bayesschen primären Analyse (mit Vorwissen)

		Vorwissen (Bayes)			
Zeit	**TmtDiff**	**LL**	**UL**	**SE**	**P(Überlegen)**
12 Wochen	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 Wochen	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Figur 1: Bayesscher modellierter mittlerer Unterschied (Δ) des Spitzen-VO2-Werts nach Zeit für die Behandlung



Figur 2: Modellierter mittlerer PVO2-Behandlungsunterschied nach 24 Wochen pro Studie

Die bayessche nachträgliche Wahrscheinlichkeit, dass Δ_3 größer als 0 ist (was auf eine Überlegenheit der FIX-HF-5C2-Vorrichtung über die FIX-HF-5C-Kontrollgruppe hinweist) ist 1. Weil dies 0,975 übersteigt, wird die Nullhypothese abgelehnt und Überlegenheit bezüglich des primären Endpunkts behauptet.

b. Frequentistische Analyse

Die bayessche Analyse zeigt an, dass die FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe eine überlegene Erhöhung des Spitzen-VO2-Werts im Vergleich mit der FIX-HF-5C-Kontrollgruppe mit einer A-posteriori-Wahrscheinlichkeit von dem Wert von 0,975 aufweist, der für eine statistische Signifikanz erforderlich sind.

Eine unterstützende, nichtbayessche Analyse des Spitzen-VO2-Werts ist in ***Tabelle 9*** (allgemeine Zusammenfassungen) dargestellt.

Für elf (11) Probanden fehlten bewertbare Spitzen VO2-Ergebnisse in den Wochen 12 oder 24. Fünf (5) Probanden fehlten bei beiden Terminen.

Es gab keine Todesfälle oder Fehlen aufgrund von Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz. Daher gab es keine Zuschreibung von Nullen oder niedrigsten Werten in den FIX-HF-5C2-Daten. Studienergebnisse aus der Vergangenheit werden zu vergleichenden Zwecken bereitgestellt, unter anderem in Bezug auf

Unterschiede zwischen den aktuellen OPTIMIZER-Ergebnissen und Ergebnissen von der FIX-HF-5C-Studie. Der Spitzen-VO2-Wert war bei 12 und 24 Wochen in der FIX-HF-5C2-OPTIMIZER-Gruppe signifikant höher und die Änderung im Vergleich mit der Baseline war signifikant anders als in der Kontrollgruppe der FIX-HF-5C-Studie. Dies wurde in den Ergebnissen des frequentistischen Mischmodells im Vergleich mit der FIX-HF-5C-Studienkontrolle bestätigt.

Insgesamt konnten wir eine Verbesserung des Spitzen-VO_2 für die Vorrichtungsprobanden in der FIX-HF-5C2-Studie beobachten die nicht von einer Verringerung des VO2-Werts für die Kontrollgruppe abhängt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Wirksamkeit: ITT-Population

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Differenz[1]**	**Kontrollgruppe**	**Differenz[1]**
Spitzen-VO2 (ml/kg/min)						
Baseline	Mittlere±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-Wert[2]			0,317		0,462
12 Wochen	Mittlere±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-Wert[2]			0,478		0,174
Änderung zwischen Baseline und 12 Wochen	Mittlere±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-Wert[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 Wochen	Mittlere±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-Wert[2]			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Differenz[1]**	**Kontrollgruppe**	**Differenz[1]**
Änderung zwischen Baseline und 24 Wochen	Mittlere±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-Wert[2]	<0,001	0,938	0,007	0,078	<0,001

[1]Im Vergleich mit der FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe.
[2]Werte im Vergleich mit der Baseline unter Verwendung des t-Tests für verbundene Stichproben; Unterschiede werden unter Verwendung des Zwei-Stichproben-t-Tests verglichen, ohne andere Zeitpunkte in Betracht zu ziehen.

3.6 Sekundäre Wirksamkeitsanalysen

Da der primäre Endpunkt erreicht wurde, konnte der sekundäre Endpunkt der gesamten CCM-Ergebnisse nicht formell geprüft werden. Die CCM-Gesamtergebnisse werden für die IP-Populationen in ***Tabelle 10*** dargestellt. Die Ergebnisse werden für alle verfügbaren Daten und für den Mehrfachimplikationsansatz wie zuvor beschrieben dargestellt. Obwohl alle Probanden in FIX-HF-5C2 das Implantat erhielten, verstarb 1 Proband in der FIX-HF-5C OPTIMIZER-Gruppe vor dem Beginn der Studie. Weitere 5 Probanden erhielten keine Implantate, sodass sich die IP-Population für die im Vergleich verwendete FIX-HF-5C-Studie unterscheidet. Wie in ***Tabelle 1*** zu sehen ist, entspricht sich das CCM-Gesamtergebnis nach 24 Wochen in den OPTIMIZER-Gruppen der Studien FIX-HF-5C2 und FIX-HF-5C für alle verfügbare Daten und zugeschriebenen Daten, da das Konfidenzintervall der Differenz zwischen den 2 Gruppen von 95 % vollständig innerhalb des von (Θ_L,Θ_U) definierten Intervalls liegt.

Tabelle 10: Sekundäre Wirksamkeit – OPTIMIZER-Befragung: IP-Population

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 Bsl permanentes AFIB
Variable		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Differenz[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
CCM-Gesamtergebnis					
24 Wochen	Mittlere±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-Wert[2]			0,691	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2448,2448)	
CCM-Gesamtergebnis (IMPLIZIERT)					
24 Wochen	Mittleres±SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(min, max)	(19811; 20037)	(19553; 19722)		
	[95 % CI]	[18988; 20805]	[18421; 20814]	[-1256; 1813]	
	P-Wert[2]			0,722	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2452; 2452)	

[1]Bioäquivalenz wird angenommen, wenn das zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall für die Differenz vollständig in dem Intervall (ThetaL,ThetaU) enthalten ist.
[2]P-Wert für den Mittelwert aus dem Zwei-Stichproben-t-Test für die Differenz zwischen den Gruppen.

3.7 Primärer Sicherheitsendpunkt

Der primäre Sicherheitsendpunkt war der zusammengesetzte Endpunkt des Prozentsatzes der Probanden in der OPTIMIZER-Gruppe, die während der 24-wöchigen Nachverfolgungsperiode eine entweder mit der OPTIMIZER-Vorrichtung oder dem OPTIMIZER-Verfahren zusammenhängende Komplikation erlitten, die jeweils durch ein unabhängiges Events Adjudication Committee (EAC) festgestellt wurden. Das EAC prüfte alle Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events; SAEs), die durch die Klassifizierung „schwerwiegend“ bestätigt wurden, und entschied über die Zuordnung des Ereignisses zu der OPTIMIZER-Systemvorrichtung oder dem Verfahren. SAEs, die das EAC als definitiv mit entweder dem OPTIMIZER-System oder dem OPTIMIZER-Verfahren verbunden festgestellt hat, wurden als Komplikation betrachtet.

Nur 1 Komplikation wurde unter den FIX-HF-5C2-Probanden beobachtet. Es handelt sich um einen Probanden, der ein kleines Hämatom am Implantationsort des OPTIMIZER IPG aufwies und nach der Implantierung der Vorrichtung zur Beobachtung über Nacht im Krankenhaus aufgenommen wurde. Das Hämatom ging ohne Behandlung zurück und es gab keine weiteren Komplikationen in diesem Fall. Das EAC beurteilte das Ereignis als eine verfahrensbezogene Komplikation, um die Verlängerung des Index-Krankenhausaufenthalts um einen weiteren Tag zur Beobachtung in Betracht zu ziehen. Es wurden keine mit der OPTIMIZER-Vorrichtung zusammenhängenden SAEs für die 2-Leitungsvorrichtungsprobanden gemeldet.

Die Komplikationsrate in der FIX-HF-5C2-Studien-ITT-Gruppe lag also bei 1,7 % (1/60) mit genau 95 % CI (0,0 %, 8,9 %). Wie in ***Tabelle 11*** zu sehen ist, lag die Komplikationsrate in der FIX-HF-5C2-Studie nominal tiefer als in der vorherigen Studie,m was jedoch nicht statistisch signifikant war. Die geringe Probengröße für die FIX-HF-5C2-Studie macht es schwer, einen statistischen Unterschied in Prozentpunkten anzugeben. Die absolute Differenz zwischen der Komplikationsrate für die FIX-HF-5C2-Studie (1,7 %) und die FIX-HF-5C-Studie (10,3 %) ist klinisch relevant.

Wir können daher darauf schließen, dass der primäre Sicherheitsendpunkt der FIX-HF-5C2-Studie erreicht wurde und dass die Verabreichung von CCM durch eine 2-Leitungsvorrichtung ebenso sicher ist, wie die Verabreichung von CCM-Therapie durch eine 3-Leitungsvorrichtung. Diese Ergebnisse können teilweise an einer Verringerung er Anzahl der in der 2-Leitungsvorrichtung implantierten Leitungen sowie an der Verringerung des Gesamtvolumens der Leitungen liegen, die in die venöse Vaskulatur eingeführt wird.

Tabelle 11: Sicherheit: ITT-Population

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Variable		**OPTIMIZER mit 2 Leitungen**	**OPTIMIZER mit 3 Leitungen**	**P-Wert[1]**
Primäre Sicherheit				
OPTIMIZER-vorrichtungs- oder verfahrensbezogene Komplikation im Lauf von 24 Wochen	n (%)	1 (1,7 %)	7 (10,3 %)	0,0660
	[95 % CI]	(0,0 %, 8,9 %)	(4,2 %, 20,1 %)	
Sekundäre Sicherheit				
PVC- oder VT-SAEs	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
PVC	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

[1]Im Vergleich mit der FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe über den exakten Test nach Fisher.
* Werte in Anzahl und Prozent der Probanden. Probanden werden nur einmal pro Kategorie gezählt.

3.8 Unerwünschte Ereignisse

Alle von Standorten gemeldeten nicht schwerwiegende unerwünschten Ereignisse und beurteilten schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse von Studienbeginn bis 24 Wochen sind in ***Tabelle 12*** und ***Tabelle 13*** in der ITT-Population aufgeführt. Die Gesamtanzahl der Ereignisse und die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit mindestens einem Ereignis der aufgeführten Art wird angegeben. Die Ereignisraten waren ähnlich wie die, die in den FIX-HF-5C OPTIMIZER- und Kontrollgruppen vorgefunden wurden. Bei einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 war der Prozentsatz der Probanden mit einer schwerwiegenden OPTIMIZER-Systemfehlfunktion in der FIX-HF-5C2-Studie geringer als in der vorherigen Studie (p=0,03).

Tabelle 12: Als schwerwiegend beurteilte unerwünschte Ereignisse, Tag 0-168: ITT-Population

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C-Kontrollgruppe		
Variable	**# Ereignisse**	**Probanden[2]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**
Alle	26	19 (31,7 %)	29	20 (27,0 %)	0,572	27	19 (22,1 %)	0,250
		(20,3 %, 45,0 %)		(17,4 %, 38,6 %)			(13,9 %, 32,3 %)	
Allgemein medizinisch	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 %)	
Herzrhythmusstörung	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 %)	
Verschlechterung der Herzinsuffizienz	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 %)	
Allgemeine kardiopulmonare Probleme	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 %)	
Blutung	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 %)	
Neurologische Probleme	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 %)	
Thromboembolismus	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 %)	
Lokale 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

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C-Kontrollgruppe		
Variable	**# Ereignisse**	**Probanden[2]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
ICD- oder Schrittmachersystemfehlfunktion	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 %)	
OPTIMIZER-Systemfehlfunktion	0	0 (0,0 %)	6	6 (8,1 %)	0,033		-	
		(0,0 %, 6,0 %)		(3,0 %, 16,8 %)				

Programmname: AE.sas

[1]Im Vergleich mit der FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe über den exakten Test nach Fisher.

[2]Anzahl und Prozentsatz der Probanden. Probanden werden nur einmal pro Kategorie gezählt.

Tabelle 13: Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Tag 0-168: ITT-Population

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C-Kontrollgruppe		
Variable	**# Ereignisse**	**Probanden[2]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**
Alle	39	26 (43,3 %)	41	21 (28,4 %)	0,101	35	23 (26,7 %)	0,050
		(30,6 %, 56,8 %)		(18,5 %, 40,1 %)			(17,8 %, 37,4 %)	
Allgemein medizinisch	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 %)	
Herzrhythmusstörung	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 %)	
Verschlechterung der Herzinsuffizienz	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 %)	
Allgemeine kardiopulmonare Probleme	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 %)	
Blutung	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 %)	
Neurologische Probleme	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 %)	
Thromboembolismus	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 %)	
Lokale 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-Kontrollgruppe		
Variable	**# Ereignisse**	**Probanden[2]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**	**# Ereignisse**	**Probanden**	**P-Wert[1]**
ICD- oder Schrittmachersystemfehlfunktion	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
OPTIMIZER-Systemfehlfunktion	0	0 (0,0 %)	3	2 (2,7 %)	0,502		-	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,3 %, 9,4 %)				

Programmname: AE.sas

[1]Im Vergleich mit der FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe über den exakten Test nach Fisher.

[2]Anzahl und Prozentsatz der Probanden. Probanden werden nur einmal pro Kategorie gezählt.

Das gesamte Auftreten von nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war unter der OPTIMIZER-Probandenkohorte der FIX-HF-5C2-Studie signifikant höher als in der Kontrollgruppe der FIX-HF-5C-Studie. Es war nicht signifikant höher als das Auftreten bei nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der OPTIMIZER-Gruppe für die FIX-HF-5C-Studie. Die höhere Rate zwischen den FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Probanden und den Probanden in der Kontrollgruppe für FIX-HF-5C können Unterschieden in allgemeinen medizinischen Ereignissen und lokalisierten Infektionen zugewiesen werden. Allgemeine medizinische Ereignisse umfassen einen großen Bereich von unerwünschten Ereignissen, wie etwa Halsschmerzen, bis hin zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie Gallensteinbildung. Es ist schwer, die Bedeutung von Unterschieden in allgemeinen medizinischen Ereignissen klinisch zu interpretieren. Nur 1 der 5 nicht schwerwiegenden lokalisierten Infektionen hing mit der Vorrichtung zusammen (IPG-Pocket). Wichtig ist, dass die lokalisierte Infektionsrate von vornherein nicht hoch war, und dass sie sich zwischen den OPTIMIZER-Probanden für die FIX-HF-5C2-Studie und den OPTIMIZER-Probanden für die FIX-HF-5C-Studie nicht wesentlich unterschied.

4.0 Diskussion

Die Studie erreichte ihren primären Wirksamkeitsendpunkt basierend auf der dargelegten bayesschen Analyse, die durch frequentistische Analysen gestützt wird. Bezüglich der Sicherheit gab es keine vorrichtungsbezogenen Komplikationen, und nur 1 verfahrensbezogene Komplikation (<2 %). Dieser Anteil war signifikant geringer als der in der FIX-HF-5C 3-Leitungsvorrichtungsstudie beobachtete. Es gab keinen Nachweis eines Unterschieds zwischen den Studiengruppen bezüglich unerwünschten Ereignissen oder beurteilten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, auch wenn die FIX-HF-5C2 OPTIMIZER-Gruppe eine geringe Rate schwerwiegender mit dem OPTIMIZER-System zusammenhängenden Ereignissen aufzuweisen schien als zuvor aufgetreten war.

So lässt sich darauf schließen, dass die FIX-HF-5C2-Studie ihre vorgegebenen Endpunkte erreicht hat, und dass die 2-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart mindestens ebenso sicher und effektiv ist wie die 3-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart, der von der FDA in P180036 zugelassen wurde.

Der Spitzen-VO2-Wert verbesserte sich bei den OPTIMIZER-Patienten der vorliegenden FIX-HF-5C2-Studie sowohl in der bayesschen als auch in der frequentistischen statistischen Analyse stärker als bei der Kontrollgruppe der vorherigen FIX-HF-5C-Studie.

5.0 Risiko-Nutzen-Verhältnis

Der Nutzen der 2-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart ist eine Verbesserung des Spitzen-VO2-Werts, ein durch Verbesserungen der NYHA-Funktionsklasse gezeigter verbesserter Funktionsstatus und ein geringeres Auftreten von Verfahrenskomplikationen im Vergleich mit der 3-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart (FIX-HF-5C-Studie). Risiken in Zusammenhang mit dem OPTIMIZER-Smart-System sind ähnlich wie die, die mit ICDs und Schrittmachern assoziiert sind; diese sind in der Literatur gut

dokumentiert. In der FIX-HF-5C2-Studie waren verrutschte Leitungen die hauptsächliche gemeldete Komplikation. In der FIX-HF-5C2-Studie wurden keinen verrutschten Leitungen gemeldet. So ist es klar, dass die potenziellen Vorteile der 2-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart die potenziellen Risiken überwiegen.

6.0 Schlussfolgerungen

Auf Grundlage der Ergebnisse der hierin beschriebenen FIX-HF-5C2-Studie kommen wir zu den folgenden Schlüssen:

1. Die 2-Leitungskonfiguration des OPTIMIZER Smart Systems ist sicher und effektiv für die Verabreichung von CCM-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen der NYHA-Klasse III.
2. Die Belastungstoleranz, die durch den verbesserten Spitzen-VO2-Werts nachgewiesen ist, wurde durch die CCM-Therapie verbessert, die durch die 2-Leitungskonfiguration OPTIMIZER-Smart-Systems verabreicht wird.
3. Die Verabreichung der CCM-Therapie mit dem 2-Leitungssystem ist klinisch effektiv und gleich wie mit der 3-Leitungsvorrichtung.
4. Die Komplikationsraten sind mit der 2-Leitungsvorrichtung geringer, möglicherweise aufgrund der Verringerung der Anzahl implantierter Leitungen.
5. Das Profil für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die 2-Leitungsvorrichtung unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der 3-Leitungsvorrichtung.

Referenz:
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-Registrierungsstudie

Zusammenfassung

Titel: Kardiale Kontraktilitätsmodulation verbessert langfristige Überlebensrate und Krankenhausaufenthalten bei Herzinsuffizienz mit verringerter Ejektionsfraktion.

AIMS:
Kardiale Kontraktilitätsmodulation (Cardiac Contractility Modulation; CCM) verbessert Symptome und Belastungstoleranz und Verringert Krankenhausaufenthalten aufgrund von Herzinsuffizienz (HF) während eines Nachverfolgungszeitraums von 6 Monaten bei Patienten mit Symptomen der Klasse III oder IV laut der New York Heart Association (NYHA), QRS < 130 ms und $25\ \% \leq$ Linksventrikelejektionsfraktion (LVEF) $\leq 45\ \%$ (FIX-HF-5C-Studie). Die aktuelle prospektive Registrierungsstudie (CCM-REG) zielte darauf ab, die längerfristige Auswirkung von CCM auf Krankenhausaufenthalte und

Mortalität auf Erfahrungswerten unter realen Bedingungen in dieser selben Population basierend zu bewerten.

VERFAHREN UND ERGEBNISSE:
Insgesamt 140 Patienten mit 25 % ≤ LVEF ≤ 45 %, die CCM-Therapie (CCM-REG25-45) aufgrund von klinischen Indikationen erhielten, wurden in die Studie aufgenommen. Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiovaskulären Problemen und HI, der Minnesota-Fragebogen zum Leben mit Herzinsuffizienz (Minnesota Living with Herzinsuffizienz Questionnaire; MLHFQ) und die NYHA-Klasse wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren bewertet. Die Mortalität wurde über 3 Jahre verfolgt und mit Vorhersagen durch das Seattle-Herzinsuffizienzmodell (Seattle Heart Failure Model; SHFM) verglichen. Eine separate Analyse erfolgte an Patienten mit 35 % ≤ LVEF ≤ 45 % (CCM-REG35-45) und 25 % ≤ LVEF < 35 % (CCM-REG25-34). Die Krankenhausaufenthalte sanken um 75 % (von 1,2/Patientenjahr im Jahr zuvor auf 0,35/Patientenjahr während der 2 Jahre nach CCM, P < 0,0001) in CCM-REG25-45. Der Rückgang war bei CCM-REG35-45 (P < 0,0001) und CCM-REG25-34 ähnlich. Die MLHFQ- und NYHA-Klasse verbesserten sich in allen drei Kohorten mit progressiven Verbesserungen im Lauf der Zeit (P < 0,002). Die Überlebensrate nach drei Jahren in CCM-REG25-45 (82,8 %) und CCM-REG24-34 (79,4 %) waren ähnlich wie die durch das SHFM (76,7 %, P = 0,16 bzw. 78,0 %, P = 0,81) vorhergesagten. Sie waren in CCM-REG35-45 besser als vorhergesagt (88,0 % vs. 74,7 %, P = 0,046).

SCHLUSSFOLGERUNG:
In der Erfahrung in der realen Welt erzeugt CCM bei Probanden mit 25 % ≤ LVEF ≤ 45 % und QRS < 130 ms Ergebnisse, die ähnlich wie die vorheriger Studien sind; Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiovaskulären Problemen und HI werden verringert und die MLHFQ- und NYHA-Klasse werden verbessert. Die gesamte Mortalität war mit der durch das SHFM vorhergesagten vergleichbar, lag jedoch bei Patienten mit 35 % ≤ LVEF ≤ 45 % unter der Vorhersage.

SCHLAGWÖRTER:
Krankenhausaufenthalte; linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; Überleben

Referenz:

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), 1103–1

SEITE ABSICHTLICH FREI GELASSEN