

Hope is Here

Generatore di impulsi impiantabile OPTIMIZER® Smart

ISTRUZIONI PER L'USO

N. parte: 13-290-008-it Rev. 10



EC REP

Impulse Dynamics Germany GmbH Breitwiesenstraße 19 70565 Stuttgart Germany

OPTIMIZER® è un marchio registrato negli Stati Uniti di proprietà di Impulse Dynamics. CCM^{TM} è un marchio di Impulse Dynamics

Le informazioni contenute nel presente documento possono essere modificate senza preavviso.

Nessuna parte di questo manuale può essere riprodotta o trasmessa in alcuna forma o mediante alcun mezzo, elettronico o meccanico, senza previo consenso espresso scritto di Impulse Dynamics.

Il sistema OPTIMIZER® Smart e la tecnologia CCMTM sono protetti da diversi brevetti U.S.A. Per un elenco aggiornato di brevetti e domande di brevetti pertinenti, visitare la nostra pagina dei brevetti: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Leggere per intero la documentazione fornita prima di utilizzare il dispositivo.



[2016]

INDICE

SPIE	GAZI	ONE DEI SIMBOLI SULLE ETICHETTE	1
1.	IL SI	STEMA OPTIMIZER SMART: PANORAMICA	3
	1.1	Descrizione dell'IPG OPTIMIZER Smart	3
	1.2	Connettori degli elettrocateteri dell'IPG OPTIMIZER Smart	4
	1.3	Caratteristiche fisiche dell'IPG OPTIMIZER Smart	4
	1.4	Batteria dell'IPG OPTIMIZER Smart	5
	1.5	Comportamento della batteria ricaricabile dell'IPG OPTIMIZER Smart	5
	1.6	Durata della batteria estrapolata	6
	1.7	Durata della carica della batteria estrapolata	6
	1.8	Profilo utente e formazione	8
2.	INDI	CAZIONI	8
3.	CON	TROINDICAZIONI E PRECAUZIONI	8
4.	AVV	ERTENZE	9
	4.1	Possibili complicanze dell'impianto del dispositivo	9
		4.1.1 Aritmie ventricolari e atriali potenzialmente causate dall'impianto dell'elettrocatetere	9
		4.1.2 Aritmie ventricolari potenzialmente causate dai segnali CCM TM	9
		4.1.3 Aritmie atriali potenzialmente causate dai segnali CCM™	10
	4.2	Manipolazione	11
	4.3	Conservazione e manipolazione	11
	4.4	Informazioni sull'imballaggio	11
	4.5	Risterilizzazione e riutilizzo	11
	4.6	Incenerimento	11
5.	PRE	CAUZIONI	12
	5.1	Condizioni ambientali	12
	5.2	Elettrocauterizzazione	12
	5.3	Ablazione RF	13
	5.4	Diatermia (riscaldamento per induzione da "onde corte" mediche)	13
	5.5	Defibrillazione e cardioversione	13
	5.6	Radioterapia	14
	5.7	Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)	14
	5.8	Litotripsia	14
	5.9	Ultrasuonoterapia	15
	5.10	Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS)	15
	5.11	Elettrodomestici	15
	5.12	Sistemi anti-taccheggio/Sistemi di controllo di sicurezza aeroportuali	16

	5.13	Macchinari industriali	16
	5.14	Dispositivi trasmittenti	16
	5.15	Telefoni cellulari e portatili	16
6.	POT	ENZIALI EFFETTI AVVERSI	17
7.	IMP	ANTO DEL DISPOSITIVO	17
	7.1	Considerazioni generali	17
	7.2	Apertura delle confezioni sterili degli elettrocateteri	18
	7.3	Apertura della confezione sterile di OPTIMIZER Smart	18
	7.4	Verifica del posizionamento dell'elettrocatetere	19
		7.4.1 Utilizzo della Prolunga dell'elettrocatetere e del Dispositivo di test OPTIMIZER	19
		7.4.2 Senza utilizzare la prolunga dell'elettrocatetere	21
	7.5	Connessione degli elettrocateteri impiantati all'IPG OPTIMIZER Smart	22
	7.6	Dissezione della tasca dell'IPG	23
	7.7	Inserimento dell'IPG OPTIMIZER Smart e chiusura della tasca	23
8.	ESPI	ANTO / SOSTITUZIONE DEL DISPOSITIVO	24
9.	IPG	OPTIMIZER SMART: FUNZIONI E OPZIONI DI PROGRAMMAZIONE	25
	9.1	Modalità di funzionamento	25
	9.2	Stato CCM Off	25
	9.3	Rilevamento A/V	26
		9.3.1 Elettrocateteri di rilevamento A/V	26
		9.3.2 Parametri di rilevamento A/V	26
		9.3.3 Refractory Period [Periodo refrattario]	26
	9.4	Opzioni di invio CCM TM	27
	9.5	Invio del segnale CCM TM	27
		9.5.1 Canali	27
		9.5.2 Parametri del segnale CCM TM	27
		9.5.3 Fase di bilanciamento	28
		9.5.4 Interazione dei parametri	28
	9.6	Parametri di inibizione CCM TM	29
		9.6.1 Numero di battiti per inibizione CCM TM	29
		9.6.2 Condizioni che causano l'inibizione	29
	9.7	Local Sensing [Rilevamento locale]	31
	9.8	Attivazione CCM™ in base a eventi di rilevamento locale	31
		9.8.1 Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale]	31
		9.8.2 Periodi refrattari di rilevamento locale	32
		9.8.3 Osservazioni	33
		9.8.4 Interazione dei parametri	33
10.	ASSI	STENZA E GARANZIA	34

10.1 Informazioni sulla garanzia limitata	34
10.2 Caricamento obbligatorio della batteria	34
APPENDICE I	35
Caratteristiche fisiche	35
Batteria	35
Consumo energetico	36
Modalità sicura	36
Parametri programmabili	36
Impostazioni di fabbrica	38
Programmazione di emergenza	40
APPENDICE II	42
Comunicazioni/Telemetria	42
APPENDICE III	42
Procedura di test per l'interazione tra dispositivi:	42
APPENDICE IV	43
A. Riepilogo clinico attuale: FIX-HF-5C	43
B. Riepilogo clinico attuale: FIX-HF-5C2	50
C. Studio del Registro CCM	70

QUESTA PAGINA È STATA LASCIATA INTENZIONALMENTE BIANCA

SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI SULLE ETICHETTE

SIMBOLO	DESCRIZIONE	
	Produttore	
YYYY-MM	Data di produzione	
C E ₀₃₄₄	Conformité Européenne 0344 = Numero organismo notificato per AIMDD	
[]i	Consultare le istruzioni per l'uso.	
\triangle	Attenzione: consultare la documentazione allegata	
EC REP	Rappresentante europeo	
cc°C FF°F	Limiti di temperatura di trasporto	
STERILE EO	Sterilizzato con ossido di etilene	
YYYY-MM-DD	Scadenza	
8	Non riutilizzare	
REF XXXX	Numero di parte	
LOT	Numero di lotto	
SN XXXX	Numero di serie	
The state of the s	Aprire qui	
	Chiave di serraggio	
	Тарро	
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata	

QUESTA PAGINA È STATA LASCIATA INTENZIONALMENTE BIANCA

1. IL SISTEMA OPTIMIZER SMART: PANORAMICA

Il sistema OPTIMIZER Smart è adatto al trattamento dell'insufficienza cardiaca da moderata a grave. Il sistema comprende i seguenti componenti:

- Generatore d'impulsi impiantabile (IPG) programmabile OPTIMIZER Smart, modello CCM X10; tappo, chiave torsiometrica n. 2 per il serraggio degli elettrocateteri impiantati
- Programmatore OMNI Smart, programmatore modello OMNI™ II (con Software OMNI Smart)
- Caricatore OPTIMIZER Smart, modello Mini-caricatore

L'IPG Optimizer SMART è ideato per l'utilizzo con due elettrocateteri ventricolari disponibili in commercio, ma può anche essere utilizzato con un elettrocatetere atriale opzionale.

1.1 Descrizione dell'IPG OPTIMIZER Smart

Il Generatore di impulsi impiantabile (IPG) programmabile OPTIMIZER Smart è un dispositivo programmabile con batteria interna e funzioni di telemetria. Il sistema è adatto al trattamento dell'insufficienza cardiaca, una condizione in cui il muscolo cardiaco non pompa sangue come dovrebbe con conseguente gittata cardiaca ridotta. L'IPG OPTIMIZER Smart monitora l'attività intrinseca del cuore e invia segnali CCMTM al tessuto cardiaco durante il periodo refrattario assoluto ventricolare, quando il tessuto cardiaco non è in grado di effettuare l'attivazione, rendendo pertanto il segnale CCMTM un segnale non eccitatorio. L'invio del segnale CCMTM è sincronizzato con l'attività elettrica locale rilevata ed è in grado di ottenere l'effetto desiderato sul tessuto, cioè trattare l'insufficienza cardiaca aumentando la gittata cardiaca oppure aumentare la contrattilità del muscolo cardiaco.

Questa programmabilità dell'IPG OPTIMIZER Smart implica che il personale medico possa personalizzare i parametri di funzionamento secondo i requisiti individuali di ciascun paziente con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart. L'IPG OPTIMIZER Smart è alimentato da una batteria ricaricabile (consultare la Sezione 1.4), che può essere ricaricata per via transcutanea mediante trasferimento dell'alimentazione induttiva con il Mini-caricatore OPTIMIZER.

L'IPG OPTIMIZER Smart e il Programmatore OMNI II (con Software OMNI Smart) comunicano tramite telemetria (per dettagli, consultare l'Appendice II). La telemetria è utilizzata per la programmazione dell'IPG oltre che per ottenere i dati diagnostici mediante interrogazione del dispositivo. Il programmatore registra i dati del dispositivo, conserva un registro del sistema, memorizza i programmi standard per l'uso successivo, fornisce un'opzione per programmare parametri "sicuri" in caso di emergenza, ecc.

L'IPG OPTIMIZER Smart è connesso a due (2) o tre (3) elettrocateteri impiantabili, due (2) impiantati nel ventricolo destro e uno (1) opzionale impiantato nell'atrio destro. L'IPG OPTIMIZER Smart è compatibile con gli elettrocateteri per pacemaker standard dotati di connettori IS-1.

Il medico che esegue l'impianto può selezionare qualsiasi elettrocatetere di stimolazione ventricolare standard avente le seguenti caratteristiche:

- Elettrocatetere bipolare approvato per la stimolazione ventricolare intracardiaca transvenosa.
- Connettore bipolare IS-1 standard.
- Fissazione attiva con elettrodo distale a spirale elettricamente attivo con un'area superficiale elettricamente attiva minima di 3,6 mm².
- Elettrodo distale dotato di rivestimento a bassa polarizzazione (per es.: nitruro di titanio o ossido di iridio).

Nota: gli elettrocateteri idonei per l'invio dei segnali CCMTM dagli IPG OPTIMIZER devono essere modelli commerciali dotati delle approvazioni normative appropriate per l'area geografica in cui saranno utilizzati.

Il medico che esegue l'impianto può selezionare un elettrocatetere atriale opzionale se lo desidera.

1.2 Connettori degli elettrocateteri dell'IPG OPTIMIZER Smart

Il blocco connettori accetta tre (3) connettori IS-1-BI bipolari. I terminali sono contrassegnati come segue:

• "A": atrio

• "V": ventricolo

• "LS": rilevamento locale

1.3 Caratteristiche fisiche dell'IPG OPTIMIZER Smart

Altezza (mm)	$69,4 \pm 2,0$	
Larghezza (mm)	$47,5 \pm 0,5$	
Spessore (mm)	$11,5 \pm 0,5$	
Volume (cm ³)	$30,5 \pm 0,5$	
Massa (g)	$46 \pm 3,0$	
Superficie metallica esposta ^a (cm ²)	58,1	
ID raggi X	ID. OS. y	
L'ID comprende i 3 elementi che seguono:	"y" sarà sostituito dal codice letterale per l'anno	
• ID produttore Impulse Dynamics: "ID"		
Codice numerico del modello: "OS" per OPTIMIZER Smart	di produzione (consultare l'Appendice I).	
• Codice dell'anno: A per 2015, B per 2016, C per 2017, ecc.		
Materiali a contatto con il tessuto umano ^b	Titanio, resina epossidica, gomma siliconica	
Connettori degli elettrocateteri	3,2 mm; IS-1/VS-1	
 ^a Quando si utilizza il rilevamento atriale o ventricolare unipolare, la custodia del dispositivo OPTIMIZER Smart funge da elettrodo indifferente. La polarità del rilevamento locale (LS) è sempre bipolare. ^b I test hanno rivelato che questi materiali sono biocompatibili. L'IPG OPTIMIZER Smart non causa un innalzamento della 		



Figura 1: IPG OPTIMIZER Smart (vista frontale)



Figura 2: IPG OPTIMIZER Smart (vista posteriore)

1.4 Batteria dell'IPG OPTIMIZER Smart

L'IPG OPTIMIZER Smart è alimentato da una batteria agli ioni di litio (Li-Ion) modello QL0200I-A prodotta da Quallion e ha una capacità utilizzabile di 0,2 Ah. Il consumo energetico dell'IPG OPTIMIZER Smart è altamente dipendente dall'energia dei segnali CCMTM inviati al paziente.

1.5 Comportamento della batteria ricaricabile dell'IPG OPTIMIZER Smart

La tensione della batteria dell'IPG OPTIMIZER Smart, quando la batteria ricaricabile è in piena carica, è di circa 4,1 V. Quando la tensione scende al di sotto di 3,3 V, il dispositivo entra in modalità Standby (OOO) e interrompe l'esecuzione di qualsiasi funzione a eccezione della comunicazione telemetrica con il Programmatore e il Minicaricatore OPTIMIZER. Quando la tensione sale al di sopra di 3,4 V, il dispositivo torna al normale funzionamento. Se la tensione della batteria scende al di sotto di 3,0 V, il dispositivo disconnette i propri circuiti dalla batteria e interrompe l'esecuzione di qualsiasi funzione, inclusa la comunicazione telemetrica con il Programmatore e il Minicaricatore OPTIMIZER. Quando la tensione sale al di sopra di 3,0 V, il dispositivo torna alla modalità Standby (OOO).

Pertanto si raccomanda di caricare il Mini-caricatore OPTIMIZER almeno una volta alla settimana. Si raccomanda la ricarica anche in caso di interrogazione del dispositivo e se il livello della batteria è pari o inferiore a 3,5 V.

1.6 Durata della batteria estrapolata

La durata prevista dell'IPG Optimizer Smart è limitata dalla durata di servizio prevista della relativa batteria ricaricabile. La batteria ricaricabile all'interno dell'IPG Optimizer Smart dovrebbe offrire almeno quindici anni di servizio. Nel tempo e con il caricamento ripetuto, la batteria contenuta nell'IPG Optimizer Smart non sarà più in grado di recuperare la piena capacità di carica.

Quando avrà raggiunto il quindicesimo anno di servizio, l'impianto entrerà nel periodo di sostituzione elettiva. L'IPG Optimizer Smart dovrà essere sostituito quando non riuscirà più a sostenere la stimolazione per un'intera settimana con il caricamento settimanale di routine. È perciò importante che nel quindicesimo anno di servizio il paziente sia invitato a ricaricare completamente l'IPG Optimizer Smart sette giorni prima delle visite di controllo di routine, in modo che il medico possa determinare se l'IPG Optimizer Smart sia ancora in grado di erogare una settimana completa di terapia di modulazione della contrattilità cardiaca se ricaricato settimanalmente.

La sostituzione dell'IPG Optimizer Smart è indicata quando questo non riesce più a mantenere l'erogazione della terapia CCM per una settimana intera con la ricarica settimanale di routine

1.7 Durata della carica della batteria estrapolata

La durata della carica della batteria può essere dedotta dalle seguenti tabelle. Si tratta di una stima conservativa della durata della carica per IPG OPTIMIZER Smart a 5 e 7 V.

Per l'invio di CCMTM 7 ore al giorno in funzione dell'impedenza dell'elettrocatetere in parallelo:

Impedenza dei	Ampiezza della	Durata della
canali (OHM)	stimolazione (V)	carica (giorni)
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

Stessa condizione ma 5 ore al giorno:

Impedenza dei	Ampiezza della	Durata della
canali (OHM)	stimolazione (V)	carica (giorni)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21

Impedenza dei canali (OHM)	Ampiezza della stimolazione (V)	Durata della carica (giorni)
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Questi dati valgono per le condizioni seguenti:

• Numero di impulsi per serie di CCMTM: 2

• Durata della fase: 5,14 ms

• Frequenza cardiaca: 85 bpm

In queste condizioni, l'assorbimento di corrente medio dalla batteria durante l'invio di CCMTM è di circa:

VBAT (V)	Impedenza (OHM)	Ampiezza della stimolazione (V)	Assorbimento di corrente misurato medio (uA)
3,4	220	5	1.420
3,4	220	7	2.603
3,4	300	5	1.094
3,4	300	7	1.848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1.015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1200	5	412
3,4	1200	7	596
4,1	220	5	1.159
4,1	220	7	2.124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1.652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402
4,1	900	7	652
4,1	1200	5	394
4,1	1200	7	582

Qualora l'IPG OPTIMIZER Smart non fosse ricaricato con tempestività, il dispositivo potrebbe tornare alla modalità Standby (OOO) e sospendere l'invio del segnale CCMTM. In questa modalità, il dispositivo deve essere ricaricato prima di riprendere la somministrazione della terapia.

1.8 Profilo utente e formazione

Gli operatori del sistema OPTIMIZER Smart includono pazienti, medici (e il personale specializzato che li assiste) e i rappresentanti Impulse Dynamics. Medici, personale medico e rappresentanti dell'azienda devono essere a conoscenza del funzionamento delle apparecchiature mediche elettroniche, in particolare IPG e programmatori.

Medici e personale medico avranno partecipato a un programma formativo finanziato dall'azienda che fornisce formazione teorica e pratica sulla tecnologia, le funzioni del dispositivo e le istruzioni di funzionamento dettagliate per IPG, programmatore e caricatore del paziente. L'esigenza di una seconda sessione formativa futura sul sistema OPTIMIZER Smart sarà determinata dal personale aziendale in base alla frequenza e al passato di esecuzione di impianti di ogni utente.

La formazione del paziente sarà limitata all'uso del Mini-caricatore OPTIMIZER e sarà fornita dai rappresentanti Impulse Dynamics dopo l'impianto.

2. INDICAZIONI¹

Il sistema OPTIMIZER Smart è indicato per l'uso in pazienti di età superiore a 18 anni con insufficienza cardiaca sintomatica dovuta a una disfunzione ventricolare sinistra sistolica nonostante appropriata terapia medica. La terapia CCM erogata dal sistema OPTIMIZER ha dimostrato di migliorare lo stato clinico, la capacità funzionale e la qualità della vita, nonché prevenire i ricoveri ospedalieri in pazienti con insufficienza del cuore sinistro sintomatica in pazienti accuratamente selezionati e nelle mani di cardiologi dedicati all'insufficienza cardiaca.

Il lettore è invitato a fare riferimento ad Abraham W et al., 2018 (JACC HF) e ad Anker S et al., 2019 (EJHF) per dati a sostegno della precedente dichiarazione di Indicazioni per l'uso. Tre pubblicazioni (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) dimostrano 109 anni cumulativi di follow up a lungo termine in oltre 200 pazienti. Sono inoltre disponibili dati per il follow up a lungo termine di 2 studi di registro (Mueller et al., 2017 e Anker S et al., 2019) comprendenti 283 pazienti per fino a 3 anni di follow up. La valutazione continua di sicurezza ed efficacia a lungo termine è svolta in studi continui post-mercato.

3. CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI

L'utilizzo del sistema OPTIMIZER Smart è controindicato in:

- 1. Pazienti con valvola tricuspide meccanica
- 2. Pazienti in cui non sia possibile ottenere l'accesso vascolare per l'impianto degli elettrocateteri

¹ La sicurezza e le prestazionali del Sistema OPTIMIZER Smart si basano sulle indagini cliniche condotte con il dispositivo di generazione precedente, i Sistemi OPTIMIZER IV e III considerate le analogie tra i sistemi per quanto riguarda il funzionamento, l'uso previsto, le caratteristiche progettuali e i segnali CCM. Un riepilogo di questi studi è disponibile sul sito Web di Impulse Dynamics.

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

4. AVVERTENZE

4.1 Possibili complicanze dell'impianto del dispositivo

Come per ogni procedura chirurgica, l'impianto di un IPG OPTIMIZER Smart è associato ad alcuni rischi. Le complicanze dell'impianto dell'IPG riscontrate nella letteratura includono, fra le altre: aritmie indotte dall'IPG, incluse aritmie potenzialmente mortali (per es.: fibrillazione ventricolare), infezione, necrosi cutanea, migrazione del dispositivo, formazione di ematoma, sieroma e reazioni istotossiche (consultare anche: Potenziali effetti avversi, Sezione 6).

La programmazione di sensibilità elevate (ossia impostazioni della sensibilità inferiori a 2 mV) può aumentare la suscettibilità del sistema all'interferenza elettromagnetica che potrebbe inibire o attivare l'invio del segnale.

Le complicanze acute e croniche segnalate in letteratura includono, fra le altre: frattura dell'elettrocatetere, spostamento dell'elettrocatetere, perforazione ventricolare o atriale e rari casi di tamponamento pericardico. La perforazione della parete ventricolare può indurre la stimolazione diretta del nervo frenico o del diaframma. Un cambiamento dell'impedenza dimostrato a un controllo generale può essere indicativo di una frattura dell'elettrocatetere, spostamento dell'elettrocatetere o perforazione (consultare anche: Potenziali effetti avversi, Sezione 6).

In casi molto rari (<1%), il posizionamento transvenoso dell'elettrocatetere può anche causare trombosi venosa e conseguente sindrome SVC.

La perdita di rilevamento poco dopo l'impianto può essere dovuta a spostamento dell'elettrocatetere. Inoltre, la perdita dell'invio del segnale CCMTM potrebbe essere dovuta a una frattura dell'elettrocatetere.

4.1.1 Aritmie ventricolari e atriali potenzialmente causate dall'impianto dell'elettrocatetere

Come indicato precedentemente, l'utilizzo degli elettrocateteri transvenosi può portare ad aritmie, alcune delle quali potenzialmente mortali, come la fibrillazione ventricolare e la tachicardia ventricolare. L'utilizzo di elettrocateteri avvitabili come quelli utilizzati per l'invio del segnale CCMTM potrebbe anche causare disturbi della conduzione, come blocco di branca. Questi effetti possono essere minimizzati effettuando l'impianto con l'utilizzo di una guida fluoroscopica, accertandosi che gli elettrocateteri si trovino nella posizione appropriata prima della fissazione e limitando il numero di manipolazioni dell'elettrocatetere. Leggere e seguire le indicazioni del Manuale per il medico originale relativo agli elettrocateteri che si intendono utilizzare al fine di ridurre al minimo gli eventi avversi correlati all'impianto degli elettrocateteri.

4.1.2 Aritmie ventricolari potenzialmente causate dai segnali CCMTM

I segnali CCMTM hanno una potenza superiore agli impulsi di stimolazione tipici e quindi sono in grado di sollecitare l'attivazione del tessuto cardiaco se inviati al di fuori del periodo refrattario assoluto. I segnali CCMTM inviati al di fuori del periodo refrattario assoluto potrebbero quindi causare aritmie indotte dal segnale (alcune delle quali potenzialmente mortali, come fibrillazione ventricolare e

tachicardia). Per questo motivo, è fondamentale scegliere con cura i parametri di invio del segnale CCMTM. Ancora più importante è selezionare le varie impostazioni correlate alle condizioni che inibiscono l'invio del segnale CCMTM (per es.: Long AV Delay [Ritardo AV lungo], Short AV Delay [Ritardo AV breve], LS Alert Window [Finestra di allarme LS], refractory periods [periodi refrattari] e IEGM sensitivities [Sensibilità IEGM]) in modo da consentire l'invio dei segnali CCMTM solo sui battiti normalmente condotti, inibendolo sui battiti di origine prematura o ectopica sospetta.

Inoltre, i segnali CCMTM possono causare variazioni della conduzione elettrica del tessuto. Per questo motivo, l'invio dei segnali CCMTM al setto ventricolare potrebbe causare blocco di branca che potrebbe sfociare in bradicardia. Attraverso meccanismi simili, le variazioni indotte da CCM nella conduzione elettrica del miocardio potrebbero indurre refrattarietà del tessuto che può facilitare l'induzione di tachiaritmie rientranti. Si raccomanda di monitorare attentamente il ritmo del paziente al fine di rilevare eventuali variazioni del ritmo al momento dell'invio dei segnali CCMTM durante l'impianto dell'elettrocatetere, nonché durante la prima attivazione dell'IPG OPTIMIZER Smart e le visite di follow-up successive. Le variazioni del ritmo ventricolare causate dall'invio dei segnali CCMTM può richiedere il riposizionamento degli elettrocateteri, nonché la riprogrammazione di ampiezza e ritardo CCMTM a impostazioni che non causano variazioni del ritmo ventricolare del paziente.

4.1.3 Aritmie atriali potenzialmente causate dai segnali CCMTM

Le aritmie atriali e sopraventricolari potrebbero in linea teorica essere avviate quando l'attività ventricolare indotta da CCM è condotta retrograda rispetto agli atrii, con conseguente depolarizzazione atriale prematura. L'IPG OPTIMIZER Smart può rilevare l'attivazione ventricolare scaturente da evento atriale retrogrado-indotto e inviare la CCMTM come programmato. Inoltre, i segnali CCMTM forti inviati attraverso gli elettrocateteri impiantati nella posizione basale vicino agli atri potrebbero stimolare direttamente gli atri. Se l'invio CCMTM causa attivazione atriale attraverso uno di questi meccanismi e il segnale atriale viene quindi condotto ai ventricoli, il ciclo può progredire in una condizione simile alla tachicardia mediata da pacemaker (PMT).

Le variabili principali che possono avere un impatto sugli eventi CCMTM scaturenti nell'attivazione atriale sono sede di posizionamento dell'elettrocatetere sul setto ventricolare destro, ampiezza CCMTM e ritardo CCMTM. Per prevenire la comparsa delle aritmie atriali causate dall'invio del segnale CCMTM, si raccomanda di evitare sedi di impianto dell'elettrocatetere basali. Il potenziale di attivazione atriale diretta da segnali CCMTM può essere testato durante l'impianto inviando il segnale CCMTM più forte possibile di 20-30 ms più lungo rispetto al ritardo LS-CCM con cui l'IPG sarà programmato in ultimo, purché questo ritardo collochi il segnale CCMTM, inclusa la sua fase di bilanciamento da 40 ms completamente all'interno del periodo refrattario assoluto ventricolare, e monitorando le attivazioni atriali. In tal caso, il ritardo dovrà essere programmato con un valore superiore e si dovrà confermare la mancanza di attivazione atriale. Oltre al posizionamento dell'elettrocatetere e alla programmazione del parametro

CCMTM corretti, è necessario programmare la "Frequenza tachicardica atriale" a un valore basso come misura protettiva contro le aritmie atriali che potrebbero essere indotte dall'invio del segnale CCMTM.

4.2 Manipolazione

Non impiantare l'IPG OPTIMIZER Smart se la confezione è danneggiata o se il dispositivo è caduto su una superficie dura da un'altezza pari o superiore a 30 cm quando si trovava ancora nella scatola di spedizione. Non impiantare il dispositivo se è caduto su una superficie dura dopo essere stato estratto dall'imballaggio. Le confezioni danneggiate o i dispositivi caduti devono essere restituiti a Impulse Dynamics.

4.3 Conservazione e manipolazione

L'intervallo di temperatura di conservazione raccomandato per l'IPG OPTIMIZER Smart è 0 °C - 40 °C. Pressione atmosferica e umidità relativa non hanno impatto sull'IPG OPTIMIZER Smart.

4.4 Informazioni sull'imballaggio

L'IPG OPTIMIZER Smart è fornito in una scatola contenente un opuscolo informativo e la confezione sterile. La confezione sterile è stata sterilizzata con gas ossido di etilene e comprende una confezione blister in TYVEK/PET esterna contenente un blister in TYVEK/PET interno.

La scatola contiene i seguenti articoli:

- Etichette adesive da utilizzare con i documenti dell'impianto
- Confezione sterile

La confezione blister interna contiene:

- Un (1) IPG OPTIMIZER Smart
- Una (1) chiave torsiometrica a brugola n. 2 (11 once-pollice = 77,68 mNm)
- Un (1) tappo

Prima di aprire la confezione sterile, verificare che non vi siano segni di danneggiamento per cui la sterilità della confezione o del relativo contenuto potrebbe essere compromessa. Le confezioni danneggiate devono essere restituite a Impulse Dynamics. Non tentare di risterilizzare il contenuto della confezione sterile che è stata danneggiata o compromessa in qualche modo.

4.5 Risterilizzazione e riutilizzo

Non risterilizzare l'IPG OPTIMIZER Smart, il tappo o la chiave torsiometrica a brugola forniti con il dispositivo. Un IPG OPTIMIZER Smart che è stato espiantato per qualsiasi motivo non può essere reimpiantato in un altro paziente.

4.6 Incenerimento

L'IPG OPTIMIZER Smart contiene una batteria chimica sigillata e quindi non può essere incenerito. Assicurarsi assolutamente di espiantare il dispositivo prima della cremazione di un paziente deceduto.

5. PRECAUZIONI

5.1 Condizioni ambientali

La seguente discussione sui pericoli potenziali derivanti dall'ambiente si concentra su come preservare la massima sicurezza del paziente. Sebbene l'IPG OPTIMIZER Smart sia stato ideato per fornire il livello più alto di protezione contro tali pericoli, l'immunità completa contro questi rischi non può essere garantita.

Nota: l'IPG OPTIMIZER Smart non dovrà essere utilizzato nelle vicinanze di un'altra apparecchiatura elettrica. Se non è possibile garantire una distanza appropriata, monitorare l'IPG OPTIMIZER Smart per assicurare il normale funzionamento.

Come nel caso degli altri IPG, l'IPG OPTIMIZER Smart può risentire dell'interferenza da segnali magnetici, elettrici ed elettromagnetici, sempre che gli stessi siano sufficientemente forti o abbiamo caratteristiche simili all'attività cardiaca. Gran parte dell'interferenza porterà all'inibizione dell'invio del segnale CCMTM. In rari casi, un segnale interferente potrebbe attivare un invio del segnale CCMTM inappropriato. Inoltre, i segnali interferenti che superano una determinata soglia potrebbero accoppiare nell'IPG energia sufficiente a danneggiare i circuiti dell'IPG e/o il tessuto miocardico in prossimità degli elettrocateteri. Il manuale per il paziente tratta anche questi fattori e questi rischi dovranno essere inclusi nella discussione con il paziente.

La suscettibilità di un dispositivo particolare dipende dalla posizione della tasca dell'IPG, dal tipo di segnale interferente e dai parametri di funzionamento programmati.

Considerata la diversità delle possibili cause di interferenza elettromagnetica, Impulse Dynamics non può caratterizzare e descrivere nel presente manuale tutte le fonti di interferenza e i relativi effetti.

Avvertenza: ai pazienti deve essere indicato di prestare attenzione nelle vicinanze di un'apparecchiatura che genera campi elettrici o elettromagnetici e di chiedere un consulto medico prima di entrare in un'area in cui sono affissi cartelli di avvertenza che avvisano i pazienti con pacemaker (o altri tipi di dispositivi impiantabili) di non avvicinarsi.

5.2 Elettrocauterizzazione

L'utilizzo di dispositivi di elettrocauterizzazione chirurgica può indurre inibizione del segnale CCMTM o far sì che l'IPG OPTIMIZER Smart passi alla modalità "DOWN" [INATTIVO] [modalità di Standby (OOO), senza invio di CCMTM] con possibile perdita di dati statistici. Il dispositivo può danneggiarsi se si accoppiano energie elevate nel sistema.

L'utilizzo dell'elettrocauterizzazione in prossimità di un IPG OPTIMIZER Smart impiantato può anche accoppiare radiofrequenza direttamente attraverso gli elettrocateteri e le punte degli elettrocateteri nel tessuto del muscolo cardiaco, producendo ustioni o possibili aritmie cardiache. Se si utilizza l'elettrocauterizzazione, è possibile inviare solo impulsi di segnale brevi e l'elettrodo neutrale deve essere posizionato in modo da ridurre al minimo la corrente che colpisce l'IPG OPTIMIZER Smart e gli elettrocateteri collegati. Il rischio di eventi avversi può essere ridotto riprogrammando l'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO). Per tutta la procedura, devono essere

monitorate le pulsazioni periferiche del paziente e immediatamente dopo la procedura deve essere verificato il funzionamento corretto dell'IPG OPTIMIZER Smart. Se il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

5.3 Ablazione RF

L'ablazione RF può far sì che l'IPG OPTIMIZER Smart inibisca l'invio del segnale CCMTM o passi alla modalità "DOWN" [INATTIVO] [modalità di Standby (OOO), senza invio di CCMTM] con possibile perdita di dati statistici. A seconda della quantità di energia accoppiata nel sistema, il dispositivo potrebbe anche danneggiarsi. Se in prossimità degli elettrocateteri viene eseguita una procedura di ablazione RF, gli elettrocateteri potrebbero accoppiare energia in radiofrequenza tramite le relative punte nel miocardio, producendo ustioni o possibili aritmie cardiache.

Se è necessario effettuare una procedura di ablazione RF, l'elettrodo neutrale deve essere posizionato in modo da ridurre al minimo la corrente che passa attraverso l'IPG OPTIMIZER Smart e gli elettrocateteri. Evitare il contatto diretto tra il catetere ad ablazione e l'IPG OPTIMIZER Smart o i suoi elettrocateteri. Il rischio di eventi avversi può essere ridotto riprogrammando l'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO). Per tutta la procedura, devono essere monitorate le pulsazioni periferiche del paziente e immediatamente dopo la procedura deve essere verificato il funzionamento corretto dell'IPG OPTIMIZER Smart. Se il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

5.4 Diatermia (riscaldamento per induzione da "onde corte" mediche)

La diatermia medica è generalmente controindicata in pazienti con dispositivi impiantati. Gli effetti di tali energie intense sull'IPG OPTIMIZER Smart non possono essere previsti. Sebbene sia improbabile, non è possibile escludere che il circuito dell'IPG e/o il miocardio si danneggino.

Se a dispetto delle controindicazioni è necessario utilizzarla, la diatermia non può essere applicata in prossimità dell'IPG OPTIMIZER Smart e dei relativi elettrocateteri. Il rischio di eventi avversi può essere ridotto riprogrammando l'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO). Per tutta la procedura, devono essere monitorate le pulsazioni periferiche del paziente e immediatamente dopo la procedura deve essere verificato il funzionamento corretto dell'IPG OPTIMIZER Smart. Se il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

5.5 Defibrillazione e cardioversione

Qualsiasi dispositivo impiantato può essere danneggiato dalla defibrillazione o dalla cardioversione esterna. Inoltre, il miocardio adiacente alle punte dell'elettrocatetere e/o il tessuto nell'area del dispositivo possono essere danneggiati. Una delle conseguenze potrebbe essere un'alterazione delle soglie del segnale. La corrente di defibrillazione può anche far sì che l'IPG OPTIMIZER Smart passi alla modalità "DOWN" [INATTIVO] [modalità di Standby (OOO), senza invio di CCMTM] con possibile perdita di dati statistici. Il sistema può essere danneggiato dall'esposizione a energie elevate.

Nessuna collocazione particolare della piastra può evitare tale danno. Per ridurre il rischio, si raccomanda di posizionare le piastre il più lontano possibile dall'IPG

OPTIMIZER Smart. Inoltre, è bene evitare di posizionare le piastre in modo che l'IPG OPTIMIZER Smart si trovi nella traiettoria diretta della corrente di defibrillazione.

Dopo la defibrillazione, è necessario monitorare attentamente il funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart. Nell'improbabile caso di funzionamento anomalo, potrebbe essere necessario riposizionare (o sostituire) l'elettrocatetere e riprogrammare l'IPG. Se si nota che il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

La defibrillazione interna non danneggia il dispositivo.

5.6 Radioterapia

Avvertenza: le apparecchiature terapeutiche che generano radiazioni ionizzanti, quali acceleratori lineari e macchinari per cobaltoterapia impiegati per il trattamento delle patologie maligne, possono danneggiare i circuiti utilizzati nella maggior parte dei dispositivi impiantabili attivi. Poiché l'effetto è cumulativo, dosaggio e dose totale determinano se si verificherà un danno e in quale misura. Considerare che alcuni tipi di danno possono non essere immediatamente ovvi. Inoltre, i campi elettromagnetici generati da alcuni tipi di apparecchiature a radiazione a scopi di "orientamento" del raggio posso influire sul funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart.

La radioterapia può causare un ampio spettro di effetti, dall'interferenza transiente al danno permanente. È pertanto consigliabile schermare localmente l'IPG OPTIMIZER Smart contro le radiazioni, in caso di utilizzo della radioterapia. Durante un trattamento di radioterapia e in seguito, il funzionamento dell'IPG deve essere monitorato. Se il tessuto nelle vicinanze dell'IPG è stato irradiato, può essere consigliabile riposizionare l'IPG.

5.7 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)

I potenti campi magnetici e i segnali elettromagnetici utilizzati con le tecniche di risonanza magnetica possono può far sì che l'IPG OPTIMIZER Smart inibisca l'invio del segnale CCMTM o passi alla modalità "DOWN" [INATTIVO] [modalità di Standby (OOO), senza invio di CCMTM] con possibile perdita di dati statistici. Vi è anche il rischio di riscaldamento o migrazione del dispositivo nonché di induzione di correnti pericolose negli elettrocateteri impiantati. Sebbene ciò sia improbabile, anche il circuito potrebbe danneggiarsi. Per essere al sicuro, i pazienti con un IPG OPTIMIZER Smart impiantato non dovranno essere esposti ai dispositivi di risonanza magnetica. Se sono stati utilizzati metodi di risonanza magnetica, è possibile ridurre il rischio di eventi avversi riprogrammando l'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO). Nel corso della risonanza magnetica, è necessario monitorare la frequenza periferica del paziente. Immediatamente dopo, è necessario verificare il funzionamento corretto dell'IPG OPTIMIZER Smart. Se si nota che il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

5.8 Litotripsia

Avvertenza: l'esposizione diretta dell'IPG OPTIMIZER Smart alle onde d'urto può danneggiare il dispositivo. Un dispositivo impiantato al di fuori del percorso

delle onde d'urto non presenta controindicazioni nette alla litotripsia. La programmazione precauzionale dell'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO) riduce il rischio di effetti avversi. Durante la procedura, è necessario monitorare la frequenza periferica del paziente. Immediatamente dopo il trattamento, è necessario verificare il funzionamento corretto dell'IPG OPTIMIZER Smart. Se si nota che il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

5.9 Ultrasuonoterapia

Avvertenza: l'esposizione diretta dell'IPG OPTIMIZER Smart all'ultrasuonoterapia può danneggiare il dispositivo. Inoltre, la focalizzazione imprevista del raggio a ultrasuoni può ledere il paziente.

L'ultrasuonoterapia può essere utilizzata, sempre che l'impianto sia posizionato lontano dal campo di ultrasuoni e chiaramente al di fuori del campo. La programmazione precauzionale dell'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO) riduce il rischio di effetti avversi. Durante la procedura, è necessario monitorare la frequenza periferica del paziente. Immediatamente dopo il trattamento, è necessario verificare il funzionamento corretto dell'IPG OPTIMIZER Smart. Se si nota che il dispositivo è entrato nella modalità "DOWN" [INATTIVO], è necessario ripristinarlo.

5.10 Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS)

La TENS è generalmente controindicata in pazienti con dispositivi elettrici impiantati. L'impulso ad alta tensione erogato nel corpo dall'unità TENS può danneggiare il funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart.

Se tuttavia viene utilizzata un'unità TENS, gli elettrodi TENS devono essere collegati il più lontano possibile dall'IPG OPTIMIZER Smart e dai relativi elettrocateteri. Inoltre, allo scopo di ottenere un percorso di corrente limitato, gli elettrodi TENS devono essere posizionati quanto più vicino possibile l'uno all'altro. Durante l'applicazione della TENS, è necessario monitorare attentamente la frequenza periferica del paziente. La programmazione precauzionale dell'IPG OPTIMIZER Smart in modalità Standby (OOO) riduce il rischio di effetti avversi.

5.11 Elettrodomestici

I forni a microonde domestici e commerciali non influiscono sul funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart, sempre che siano in buone condizioni e utilizzati come previsto. Neanche le microonde provenienti da un forno a microonde notevolmente difettoso irradiate direttamente sull'IPG danneggiano il dispositivo, sebbene la funzione di rilevamento possa risentirne e influire infine sull'invio del segnale CCMTM.

Tuttavia, i pazienti con un IPG OPTIMIZER Smart dovrebbero essere invitati a non utilizzare o avvicinarsi a fornelli a induzione che potrebbero causare interferenza.

I pazienti con un IPG OPTIMIZER Smart impiantato devono essere informati che alcuni rasoi elettrici, elettroutensili e sistemi di accensione elettrica, inclusi quelli dei motori alimentati a benzina, potrebbero causare interferenza. In genere, i pazienti con un IPG OPTIMIZER Smart impiantato possono utilizzare motori alimentati a benzina, sempre

che cuffie di protezione, coperture e altri dispositivi di schermatura non siano stati rimossi.

5.12 Sistemi anti-taccheggio/Sistemi di controllo di sicurezza aeroportuali

Alcuni tipi di sistemi anti-taccheggio, come quelli installati all'entrata/uscita dei negozi, delle librerie o di altre strutture, nonché i sistemi di sicurezza aeroportuale possono interferire con l'IPG OPTIMIZER Smart. Tale interferenza molto spesso inibisce l'invio del segnale CCMTM. I pazienti devono essere informati di passare attraverso questi sistemi a una velocità normale, ossia senza rallentare mentre vi si passa attraverso. Prima di passare attraverso i sistemi di sicurezza aeroportuale, i pazienti dovranno comunicare al personale di sicurezza presente che indossano un impianto e presentare la scheda ID del proprio impianto.

5.13 Macchinari industriali

Le linee di alimentazione ad alta tensione, le saldatrici elettriche e ad arco e le apparecchiature di generazione della corrente possono interferire con il funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart. Per tale motivo, è necessario considerare le intensità di campo e le caratteristiche di modulazione di tutti i campi elettromagnetici a cui sono esposti i pazienti sul luogo di lavoro o a causa del proprio stile di vita. I pazienti devono essere specificamente avvertiti di questi rischi oppure è necessario programmare l'IPG OPTIMIZER Smart per ridurne al minimo la suscettibilità.

5.14 Dispositivi trasmittenti

Le apparecchiature di comunicazione come i trasmettitori radio e TV (inclusi i trasmettitori amatoriali ["radio amatoriali"], microonde e radiotrasmettitori CB con amplificatori di potenza) e i trasmettitori radar possono interferire con il funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart. Per tale motivo, è necessario considerare le intensità di campo e le caratteristiche di modulazione di tutti i campi elettromagnetici a cui sono esposti i pazienti sul luogo di lavoro o a causa del proprio stile di vita. I pazienti devono essere specificamente avvertiti di questi rischi oppure è necessario programmare l'IPG OPTIMIZER Smart per ridurne al minimo la suscettibilità.

5.15 Telefoni cellulari e portatili

I telefoni cellulari e altri telefoni portatili possono influire sul funzionamento dell'IPG OPTIMIZER Smart. Questi effetti possono essere causati dalle radiofrequenze emesse dai telefoni o dai magneti dell'altoparlante dei telefoni. I potenziali effetti includono inibizione o invio inappropriato del segnale CCMTM se il telefono è molto vicino (entro 25 cm / 10 poll.) a un IPG OPTIMIZER Smart e agli elettrocateteri corrispondenti. A causa della grande varietà di telefoni portatili nonché delle differenze fisiologiche significative tra i pazienti, è impossibile fornire raccomandazioni applicabili in generale.

Come linea guida generale, ai pazienti che indossano un IPG OPTIMIZER Smart e che vogliono utilizzare un telefono portatile si consiglia di tenere il telefono sull'orecchio controlaterale al sito dell'impianto. I pazienti non devono portare il telefono in una tasca sul petto o alla cintura entro 25 cm (10 poll.) dall'IPG impiantato, dal momento che alcuni modelli emettono segnali anche se accesi ma non in uso.

Rispetto ai telefoni cellulari più piccoli, i telefoni satellitari (permanenti su auto o in barca) e portatili (borsetta) in genere trasmettono a livelli di potenza superiori. Per i telefoni con livelli superiori di potenza di trasmissione, si raccomanda di mantenere una distanza minima di 50 cm (20 poll.) tra l'antenna e l'IPG impiantato.

6. POTENZIALI EFFETTI AVVERSI

Esempi di effetti avversi che si possono verificare a seguito della procedura chirurgica sono elencati di seguito in ordine di gravità clinica:

- 1. Decesso
- 2. Aritmie (bradi- o tachiaritmie inclusa la fibrillazione)
- 3. Ictus o TIA ("attacco ischemico transitorio")
- 4. Insufficienza respiratoria/ventilatoria
- 5. Perforazione AD/VD
- 6. Emorragia
- 7. Infezione
- 8. Versamento pericardico o pleurico
- 9. Pneumotorace

Esempi di ulteriori effetti avversi che potrebbero verificarsi a seguito dell'invio del segnale CCMTM sono elencati nella tabella che segue in ordine di gravità clinica:

- 1. Funzionalità cardiaca anomala
- 2. Tachiaritmie atriali e ventricolari
- 3. Bradiaritmie atriali e ventricolari
- 4. Peggioramento dell'insufficienza cardiaca
- 5. Danno al tessuto miocardico
- 6. Dolore toracico

7. IMPIANTO DEL DISPOSITIVO

7.1 Considerazioni generali

In generale, l'IPG OPTIMIZER Smart è impiantato nella regione pettorale destra. L'accesso nella vena succlavia è preferibile rispetto all'accesso attraverso la vena cefalica o ascellare, poiché devono essere inseriti due elettrocateteri intracardiaci. Un elettrocatetere atriale opzionale può essere posizionato nell'auricola atriale destra (AAD). Si collocano due elettrocateteri ventricolari destri per l'invio del segnale CCMTM, uno preferibilmente in una posizione settale anteriore e l'altro in una posizione settale posteriore, circa a metà tra la base e l'apice. Un'alternativa accettabile sarebbe collocare entrambi gli elettrocateteri in posizione settale anteriore o posteriore, a condizione che si trovino a una distanza di almeno 2 cm l'uno dall'altro. Nei pazienti portatori di un ICD, è

necessario assicurare che vi sia una distanza adeguata tra gli elettrocateteri CCMTM e l'elettrocatetere ICD.

- **Avvertenza**: evitare la rottura della succlavia posizionando correttamente l'elettrocatetere. I pazienti devono essere monitorati attentamente dopo la procedura di impianto.
- **Avvertenza**: durante il posizionamento degli elettrocateteri prestare attenzione per evitare il rigonfiamento del tappo di rilascio steroidi o la formazione di un coagulo ematico, che potrebbero impedire il ritiro della spirale.
- **Avvertenza**: è importante evitare una manipolazione prolungata degli elettrocateteri e dei cateteri nel sistema venoso, che potrebbe causare una trombosi venosa.
- Avvertenza: durante l'impianto, elettrocateteri e cateteri devono essere manipolati con estrema cautela per evitare la perforazione della parete ventricolare destra. Dopo l'impianto, eseguire radiografia, ecocardiografia e interrogazione del dispositivo per rilevare perforazioni anche in assenza dei sintomi caratteristici.
- Avvertenza: al fine di evitare emorragia e lesione vascolare, prestare estrema attenzione durante l'introduzione dei cateteri e degli elettrocateteri nelle arterie e nelle vene.

7.2 Apertura delle confezioni sterili degli elettrocateteri

Ispezionare visivamente le confezioni degli elettrocateteri prima di aprirle per procedere all'impianto. Attenersi alle istruzioni fornite dal produttore dell'elettrocatetere. Se non diversamente indicato dal produttore dell'elettrocatetere, procedere nel modo seguente con ciascuna confezione sterile:

- Aprire la scatola all'esterno del campo sterile ed estrarre il vassoio preformato in TYVEK/PET.
- Utilizzando la linguetta inclusa, rimuovere il TYVEK dal vassoio preformato in PET <u>esterno</u>, facendo attenzione a non toccare la confezione sterile interna.
- Utilizzando una tecnica completamente sterile, aprire la confezione blister sterile interna e passarla all'infermiere strumentista. In prossimità della rientranza adiacente alla linguetta preformata, il contenitore in TYVEK/PET interno può essere rimosso dal vassoio esterno con delle pinze.
- Rimuovere la copertura interna partendo dalla linguetta a strappo inclusa.
- Rimuovere l'elettrocatetere dalla confezione interna e collocarlo su una superficie sterile priva di filacci.

7.3 Apertura della confezione sterile di OPTIMIZER Smart

L'IPG OPTIMIZER Smart è fornito in una scatola contenente un opuscolo informativo e la confezione sterile sterilizzata con gas ossido di etilene. La confezione sterile comprende una confezione blister in TYVEK/PET esterna contenente un blister in TYVEK/PET interno. Ispezionare visivamente la confezione prima di aprirla per la procedura di impianto. Contattare il rappresentante Impulse Dynamics se la confezione o il sigillo sono danneggiati. La confezione blister interna contiene:

- Un (1) IPG OPTIMIZER Smart
- Una (1) chiave torsiometrica a brugola n. 2 (11 once-pollice = 77,68 mNm)
- Un (1) tappo

Aprire la scatola all'esterno del campo sterile ed estrarre l'inserto preformato in TYVEK/PET. Per aprire la confezione sterile, procedere come segue:

- A partire dalla linguetta inclusa, rimuovere il TYVEK dall'inserto preformato in PET esterno, facendo attenzione a non toccare la confezione sterile interna.
- Mantenendo una tecnica completamente sterile, aprire la confezione blister sterile interna in modo che sia accessibile all'infermiere strumentista. Il contenitore in TYVEK/PET interno può essere rimosso dal vassoio esterno inserendo delle pinze nella rientranza accanto alla linguetta preformata.
- Rimuovere la copertura interna partendo dalla linguetta inclusa.
- Estrarre l'IPG OPTIMIZER Smart e gli accessori.

7.4 Verifica del posizionamento dell'elettrocatetere

Nota: la Bacchetta del programmatore del Programmatore OMNI II (con Software OMNI Smart) non è sterile e <u>non può essere sterilizzata</u>. La Bacchetta di programmazione deve essere collocata in una busta sterile prima di entrare nel campo sterile.

Posizionare la Bacchetta di programmazione sull'IPG. Chiedere a chi utilizza il Programmatore (all'esterno del campo sterile) di misurare le impedenze dell'elettrocatetere e assicurarsi che siano adeguate.

Nota: qualsiasi deviazione significativa dell'impedenza dell'elettrocatetere a un controllo generale successivo potrebbe essere segno di spostamento dell'elettrocatetere o di un altro problema che è necessario approfondire.

7.4.1 Utilizzo della Prolunga dell'elettrocatetere e del Dispositivo di test OPTIMIZER

- Utilizzando una tecnica completamente sterile, aprire la confezione della Prolunga dell'elettrocatetere (LEC) e passarla all'infermiere strumentista
- Chiedere all'infermiere strumentista / persona nel campo sterile di passare il connettore elettrico LEMO grigio al tecnico dell'assistenza al di fuori del campo sterile
- Il connettore LEMO deve essere collegato al cavo adattatore IS-1 del dispositivo di test OPTIMIZER
- Una persona all'interno del campo sterile dovrà collegare le clip a coccodrillo del LEC agli elettrocateteri impiantati, utilizzando la seguente descrizione:

- Collegare l'elettrocatetere impiantato come "Elettrocatetere RV" alle clip a coccodrillo con le etichette colore RED (ROSSO) (punta) e BLACK (NERO) (anello).
- Collegare l'elettrocatetere impiantato come "Elettrocatetere LS" alle clip a coccodrillo con le etichette colore YELLOW (GIALLO) (punta) e GREEN (VERDE) (anello).
- Se deve essere utilizzato un elettrocatetere atriale, collegare l'elettrocatetere impiantato come "Elettrocatetere RA" alle clip a coccodrillo con il colore BLUE (BLU) (punta) e WHITE (BIANCO) (anello).

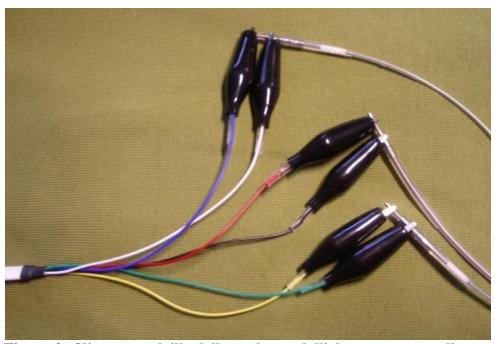


Figura 3: Clip a coccodrillo della prolunga dell'elettrocatetere collegata agli elettrocateteri

• Il tecnico dell'assistenza ora dovrebbe essere in grado di interrogare il dispositivo di test OPTIMIZER e vedere gli indicatori di tutti i 2 (3) elettrocateteri impiantati.

Nota: la decisione definitiva relativa a quale elettrocatetere designare come RV o LV dovrebbe essere basata su quale elettrocatetere sembra rilevare prima il segnale elettrico dal ventricolo. Generalmente, l'elettrocatetere RV dovrebbe rilevare il segnale dal ventricolo prima dell'elettrocatetere LS.

- Chiedere a chi utilizza il Programmatore (all'esterno del campo sterile) di collocare la Bacchetta del programmatore sopra il Dispositivo di test OPTIMIZER e interrogarlo.
- Misurare i valori di rilevamento dell'elettrocatetere e verificare che siano adeguati.

- Modificare i valori di rilevamento di ciascun elettrocatetere finché non si ottiene un rilevamento continuo dei segnali elettrici del cuore, quindi avviare la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca con un'ampiezza ridotta di 5,0 V.
- Misurare le impedenze dell'elettrocatetere e verificare che rientrino nei valori previsti.

Nota: qualsiasi deviazione significativa dell'impedenza dell'elettrocatetere o dei valori di rilevamento a un controllo generale successivo potrebbe essere segno di spostamento dell'elettrocatetere o di un altro problema che è necessario approfondire.

- Chiedere al paziente se sente qualcosa mentre il Dispositivo di test OPTIMIZER sta somministrando la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca. Se il paziente comunica di non sentire niente, aumentare l'ampiezza della CCMTM a 7,5 V e ripetere il controllo delle sensazioni.
- Se il paziente riporta sensazioni di fastidio o di qualsiasi altro tipo, individuare l'elettrocatetere che le causa disabilitando l'invio della CCMTM al canale V. Se così facendo non si ottiene alcun effetto, riabilitare il canale V e disabilitare il canale LS. Se possibile, l'elettrocatetere che causa sensazioni dovrebbe essere riposizionato per consentire la somministrazione della terapia di modulazione della contrattilità cardiaca all'ampiezza massima.
- Quando gli elettrocateteri sono in posizione, la LEC può essere scollegata dagli elettrocateteri. Fissare ciascun elettrocatetere al rispettivo manicotto di ancoraggio. Pulire il corpo dell'elettrocatetere con soluzione salina prima di fissare il manicotto di ancoraggio all'elettrocatetere. Fissare il manicotto di ancoraggio con due legature non assorbibili e stringere delicatamente -- Non stringere troppo.

7.4.2 Senza utilizzare la prolunga dell'elettrocatetere

Nota: la Bacchetta del programmatore del Programmatore OMNI II (con Software OMNI Smart) non è sterile e <u>non può essere sterilizzata</u>. La Bacchetta di programmazione deve essere collocata in una busta sterile prima di entrare nel campo sterile.

- Collegare gli elettrocateteri impiantati all'IPG OPTIMIZER Smart (vedere il punto 7.5 per i dettagli).
- Posizionare la Bacchetta di programmazione sull'IPG.
- Chiedere a chi utilizza il Programmatore (all'esterno del campo sterile) di:
 - o Misurare i valori di rilevamento dell'elettrocatetere e assicurarsi che siano adeguati.
 - Modificare i valori di rilevamento di ciascun elettrocatetere finché non si ottiene un rilevamento continuo dei segnali elettrici del

- cuore, quindi avviare la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca con un'ampiezza ridotta di 5,0 V.
- o Misurare le impedenze dell'elettrocatetere e verificare che rientrino nei valori previsti.

Nota: qualsiasi deviazione significativa dell'impedenza dell'elettrocatetere o dei valori di rilevamento a un controllo generale successivo potrebbe essere segno di spostamento dell'elettrocatetere o di un altro problema che è necessario approfondire.

- Chiedere al paziente se sente qualcosa mentre il Dispositivo di test OPTIMIZER sta somministrando la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca. Se il paziente comunica di non sentire niente, aumentare l'ampiezza della CCMTM a 7,5 V e ripetere il controllo delle sensazioni.
- Se il paziente riporta sensazioni di fastidio o di qualsiasi altro tipo, individuare l'elettrocatetere che le causa disabilitando l'invio della CCMTM al canale V. Se così facendo non si ottiene alcun effetto, riabilitare il canale V e disabilitare il canale LS. Se possibile, l'elettrocatetere che causa sensazioni dovrebbe essere riposizionato per consentire la somministrazione della terapia di modulazione della contrattilità cardiaca all'ampiezza massima.
- Una volta che gli elettrocateteri sono in posizione, fissare ciascun elettrocatetere al rispettivo manicotto di ancoraggio. Pulire il corpo dell'elettrocatetere con soluzione salina prima di fissare il manicotto di ancoraggio all'elettrocatetere. Fissare il manicotto di ancoraggio con due legature non assorbibili e stringere delicatamente -- Non stringere troppo.

7.5 Connessione degli elettrocateteri impiantati all'IPG OPTIMIZER Smart

Considerazioni importanti:

- Quando si serrano o allentano le viti di fermo, inserire sempre la punta della chiave torsiometrica fino in fondo e in linea con la vite di fermo. Non inserire la chiave nella vite di fermo con orientamento angolare.
- Prima di inserire i connettori dell'elettrocatetere IS-1-BI, verificare visivamente che nessuna delle viti di fermo sporga in qualsiasi cavità di testa dell'IPG (fare riferimento al diagramma sull'IPG). Tirare indietro qualsiasi vite di fermo sporga oltre la parete nella cavità di testa ruotandola con la chiave a brugola in senso antiorario. Tirare indietro la vite di fermo quanto basta perché la punta non si trovi più all'interno della cavità di testa. Non far fuoriuscire completamente la vite di fermo dalla morsettiera.
- Non introdurre mai parti diverse dai connettori dell'elettrocatetere impiantabile (o il tappo) nella porta del terminale del connettore IPG.

Nota: sempre che i connettori siano installati in modo corretto, la forza di ritenzione del connettore nei terminali deve essere pari ad almeno 10 N.

Pulire le spine dell'elettrocatetere con acqua distillata sterile (in caso di utilizzo di soluzione salina, asciugare con una spugna chirurgica le spine dopo la pulizia) e inserire completamente ciascuna spina nel rispettivo terminale del connettore sull'IPG. Verificare che le estremità maschio delle spine dell'elettrocatetere siano inserite oltre i rispettivi terminali della punta dell'elettrocatetere.

Nota: Prima di serrare le viti di fermo, assicurarsi che lo spinotto del connettore di ciascun elettrocatetere sia <u>completamente inserito</u> nel terminale del connettore corrispondente dell'IPG OPTIMIZER Smart.

Serrare le viti di fermo usando la chiave torsiometrica a brugola n. 2 sterile inclusa nella confezione dell'IPG. Ruotare la chiave torsiometrica in senso orario fino a udire/sentire uno scatto distinto. Questa caratteristica evita il serraggio eccessivo della vite di fermo. Facendo attenzione, applicare trazione sul serracavo di ciascun elettrocatetere per assicurarsi che gli elettrocateteri siano saldamente ancorati nel terminale. Infine, serrare le viti di fermo assicurandosi che gli anelli delle spine e le parti corrispondenti della morsettiera si tocchino.

Nota: se non si utilizza un elettrocatetere atriale con l'IPG OPTIMIZER Smart, inserire il tappo incluso nella confezione dell'IPG OPTIMIZER Smart nella porta "A" dell'IPG e serrare delicatamente <u>solo</u> la vite di fermo dell'anello. La parte che sporge del tappo può essere accorciata, ma si raccomanda di lasciarne sporgere almeno 1 cm dall'IPG per consentire la rimozione futura del tappo qualora diventasse necessario connettere un elettrocatetere di rilevamento atriale.

Avvertenza: NON serrare la vite di fermo della punta, in caso contrario si potrebbe danneggiare il tappo!

Nota: in alternativa, è possibile utilizzare qualsiasi tappo IS-1 bipolare disponibile in commercio per chiudere la porta atriale dell'IPG OPTIMIZER Smart.

7.6 Dissezione della tasca dell'IPG

La dissezione smussa direttamente sulla parte superiore della fascia è il metodo preferito per la creazione della tasca, che dovrà essere sufficientemente larga da accogliere l'IPG e qualsiasi giro di cavo in eccesso.

Nota: durante la dissezione della tasca, considerare che per consentire il caricamento, la distanza tra la bacchetta di caricamento e l'IPG OPTIMIZER Smart non deve superare 4 cm (1,5 poll.).

7.7 Inserimento dell'IPG OPTIMIZER Smart e chiusura della tasca

Inserire l'IPG OPTIMIZER Smart nella tasca sottocutanea. Anche se teoricamente l'IPG OPTIMIZER Smart può essere interrogato e caricato in qualsiasi posizione, il posizionamento preferito è quello in cui la scritta è rivolta verso la parte anteriore; tale posizione fornisce il collegamento migliore tra la bobina di caricamento all'interno della testa e il Mini-caricatore OPTIMIZER.

La profondità massima raccomandata dell'impianto per ottenere un'interrogazione e un caricamento adeguati del dispositivo non supera 2,5 cm. Avvolgere l'elettrocatetere in

eccesso intorno all'IPG oppure inserirlo avvolto nella tasca sotto il dispositivo. Accertarsi che gli elettrocateteri formino non più di una curva dolce nel punto in cui escono dal terminale del connettore dell'IPG e che non siano sotto trazione o tensione. Fissare l'IPG alla fascia con una sutura non assorbibile e chiudere la tasca.

Al termine dell'impianto, effettuare delle radiografie per escludere un pneumotorace, anche in assenza di sintomi. Inoltre, verificare il funzionamento corretto del dispositivo mediante interrogazione dello stesso, per rilevare anche un eventuale spostamento dell'elettrocatetere. In seguito, i pazienti devono essere sottoposti a terapia postoperatoria per almeno 24 ore prima della dimissione. L'uso di narcotici come antidolorifico deve essere ridotto al minimo.

Osservazione: se il paziente indossa anche un ICD, deve essere eseguito un test dell'interazione del dispositivo concomitante (consultare l'Appendice III).

8. ESPIANTO / SOSTITUZIONE DEL DISPOSITIVO

Durante l'apertura della tasca va prestata estrema attenzione per non danneggiare gli elettrocateteri impiantati con l'IPG OPTIMIZER Smart. Una volta che l'IPG è stato estratto dalla tasca, è possibile allentare le viti di fermo con una chiave a brugola n. 2 sterile. Tenendo in una mano l'IPG, afferrare tra pollice e indice il connettore in silicone di ciascun elettrocatetere. Estrarre i connettori dell'elettrocatetere dal terminale applicando con cautela una trazione costante. Per migliorare la trazione, può essere utile afferrare le spine con un tampone sterile. Non applicare mai trazione sul corpo effettivo dell'elettrocatetere: ciò potrebbe danneggiare gli elettrocateteri e causarne il guasto.

Nota:

- quando si serra o allenta una vite di fermo, inserire sempre la punta della chiave torsiometrica fino in fondo e in linea con la vite di fermo. Non inserire la chiave torsiometrica nella vite di fermo con orientamento angolare.
- Prima di inserire i connettori dell'elettrocatetere IS-1-BI, verificare visivamente che nessuna delle viti di fermo sporga in qualsiasi cavità di testa dell'IPG. Tirare indietro qualsiasi vite di fermo sporga oltre la parete nella cavità di test ruotandola in senso antiorario con la chiave a brugola. Tirare indietro la vite di fermo quanto basta perché la punta non si trovi più all'interno della cavità di testa. Non far fuoriuscire completamente la vite di fermo dalla morsettiera.

Pulire le spine dell'elettrocatetere con acqua distillata sterile (in caso di utilizzo di soluzione salina, asciugare con una spugna chirurgica le spine dopo la pulizia) e inserire completamente ciascuna spina nel rispettivo terminale del connettore dell'IPG OPTIMIZER Smart. Verificare che la punta delle spine dell'elettrocatetere sia inserita oltre i rispettivi terminali della punta dell'elettrocatetere. Serrare le viti di fermo usando la chiave torsiometrica a brugola n. 2 sterile inclusa nella confezione dell'OPTIMIZER Smart. Ruotare in senso orario la chiave a brugola fino a udire e sentire lo scatto che limita il serraggio eccessivo della vite di fermo. Applicare con cautela trazione sul serracavo di ciascun elettrocatetere per assicurarsi che gli elettrocateteri siano saldamente ancorati nel terminale. Infine, serrare le viti di fermo assicurandosi che gli anelli delle spine e le parti corrispondenti della morsettiera si tocchino.

Accertarsi di verificare visivamente che l'isolamento dell'elettrocatetere sia intatto durante la sostituzione di un IPG OPTIMIZER Smart. A questo punto, è necessario valutare anche impedenze e soglie di rilevamento con un PSA.

Quando l'IPG OPTIMIZER Smart viene espiantato ma non sostituito, gli elettrocateteri impiantati rimasti devono essere incappucciati dopo essere stati scollegati dall'IPG.

Tutti gli IPG OPTIMIZER Smart espiantati devono essere restituiti a Impulse Dynamics per eseguire test e analisi che possono fornire informazioni preziose per l'ulteriore miglioramento di qualità e affidabilità del dispositivo.

Avvertenza: non incenerire mai un IPG OPTIMIZER Smart. L'IPG deve essere espiantato prima della cremazione di un paziente deceduto.

Avvertenza: le parti impiantabili non vanno riutilizzate se sono state precedentemente impiantate in un altro paziente.

9. IPG OPTIMIZER SMART: FUNZIONI E OPZIONI DI PROGRAMMAZIONE

9.1 Modalità di funzionamento

L'IPG OPTIMIZER Smart impiantabile prevede tre modalità di funzionamento:

- Standby (OOO): Il dispositivo è in standby; non vi è rilevamento di alcun evento né invio di serie di segnali CCMTM.
- Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva]: Il dispositivo rileva eventi di rilevamento atriali, ventricolari e locali ed è in grado di inviare il segnale CCMTM.
- Active OVO-LS-CCM [OVO-LS-CCM attiva]: Il dispositivo rileva eventi di rilevamento ventricolari e locali ed è in grado di inviare il segnale CCM™ senza l'esigenza di rilevare eventi di rilevamento atriali.

9.2 Stato CCM Off

In alcune condizioni, elencate di seguito, l'IPG OPTIMIZER Smart è impostato in uno speciale stato "Off":

• **Permanent Off [Off permanente]:** In questo stato, l'IPG OPTIMIZER Smart non invia segnali CCMTM, ma rileva e classifica gli eventi cardiaci. Questo stato può essere modificato solo utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart per riprogrammare l'IPG OPTIMIZER Smart sotto la supervisione di un medico. Il paziente o il medico può forzare l'IPG OPTIMIZER Smart affinché entri nello stato **Permanent Off [Off permanente]** collocando un magnete sul sito dell'impianto dell'IPG OPTIMIZER Smart e mantenendolo nelle strette vicinanze del dispositivo per almeno due cicli cardiaci (2 - 3 secondi).

Nota: questo stato **Permanent Off [Off permanente]** è mantenuto anche dopo che il magnete viene rimosso dal sito dell'impianto.

• **DOWN [INATTIVO]:** In questo stato, l'IPG OPTIMIZER Smart non invia segnali CCMTM e non può rilevare gli eventi cardiaci. Questo stato può essere invertito solo ripristinando l'IPG OPTIMIZER Smart con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart sotto la supervisione di un medico. Nel raro caso di

funzionamento incoerente dei circuiti logici del sistema, l'IPG OPTIMIZER Smart entrerà automaticamente nello stato **DOWN [INATTIVO]**.

9.3 Rilevamento A/V

Attraverso gli elettrocateteri impianti nel cuore, l'IPG OPTIMIZER Smart può rilevare e analizzare l'attività sotto forma di segnali elettrici generati dal cuore, per esempio, gli eventi di depolarizzazione elettrica che si verificano durante il ciclo cardiaco. Il dispositivo di controllo e il circuito di generazione del segnale dell'IPG OPTIMIZER Smart sono programmati per ricevere i segnali rilevati dagli elettrodi e dal circuito di rilevamento e, in base al segnale rilevato, per analizzare le relative caratteristiche (incluse per esempio, ampiezza e temporizzazione), oltre che per determinare se attivare l'erogazione del segnale CCMTM, nonché il momento in cui erogarlo.

Nota: le impostazioni del parametro atriale (A) sono attive solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

9.3.1 Elettrocateteri di rilevamento A/V

Gli eventi cardiaci destri sono rilevati tramite due elettrocateteri di rilevamento:

- Elettrocatetere A: elettrocatetere posizionato nell'atrio destro (A)
- Elettrocatetere V: elettrocatetere posizionato nel ventricolo destro (V)

9.3.2 Parametri di rilevamento A/V

Sensibilità e polarità A e V sono i parametri che determinano come sono rilevati gli eventi cardiaci destri.

• Sensitivity [Sensibilità]: Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare Atrium sensitivity [Sensibilità atrio] su uno qualsiasi dei 13 valori tra 0,1 mV e 5,0 mV, e Ventricle sensitivity [Sensibilità ventricolo] su uno qualsiasi dei 18 valori tra 0,1 mV e 10,0 mV.

Nota: quando l'IPG OPTIMIZER Smart è in Active OVO-LS-CCM Mode [Modalità OVO-LS-CCM attiva], l'impostazione minima consentita per Ventricle sensitivity [Sensibilità ventricolo] è 1,0 mV.

- **Polarity** [**Polarità**]: per configurare il rilevamento A e V, l'IPG OPTIMIZER Smart fornisce le seguenti opzioni:
 - o **Bipolar [Bipolare]:** viene rilevato il segnale tra la "punta" (elettrodo distale) dell'elettrocatetere e l'"anello" (elettrodo prossimale) di un elettrocatetere bipolare.
 - o **Unipolar [Unipolare]:** viene rilevato il segnale tra la punta (elettrodo distale) dell'elettrocatetere e la custodia dell'IPG OPTIMIZER Smart.

9.3.3 Refractory Period [Periodo refrattario]

Il Refractory Period [Periodo refrattario] è l'intervallo di tempo in cui l'IPG OPTIMIZER Smart non rileva eventi in ingresso. Il periodo refrattario è applicabile al rilevamento cardiaco destro:

• **Refractory** [**Refrattario**]: i segnali rilevati all'interno di questo periodo dopo un evento atriale o ventricolare non sono registrati come eventi atriali o ventricolari. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, l'A/V Refractory Period [Periodo refrattario A/V] può essere impostato su valori tra 148 ms e 453 ms, con incrementi di 8 ms.

9.4 Opzioni di invio CCMTM

L'IPG OPTIMIZER Smart impiantabile prevede tre opzioni di programmazione dell'invio CCMTM:

- **CCM OFF:** nessun invio del segnale CCMTM
- **Timed [A tempo]:** il dispositivo è programmato per somministrare la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca entro l'intervallo di tempo tra Start Time [Ora di inizio] (valore predefinito: 0:00) ed End Time [Ora di fine] (valore predefinito: 23:59) per la durata specificata da ON Time [Tempo di attivazione] (valore predefinito: 1 ora) ed è in pausa per la quantità di tempo specificata da OFF Time [Tempo di disattivazione] (valore predefinito: 2 ore 25 m). La durata predefinita per la somministrazione della terapia di modulazione della contrattilità cardiaca è di 7 ore al giorno.

Nota: dopo ciascun processo di caricamento inizia una fase di attivazione. Il timer riprenderà il programma normale la mezzanotte successiva.

• Continuous [Continuo]: invio del segnale CCMTM continuo (solo a scopi di test).

9.5 Invio del segnale CCMTM

Questa sezione descrive il modo in cui l'IPG OPTIMIZER Smart invia i segnali CCMTM al cuore.

9.5.1 Canali

I segnali CCMTM possono essere inviati tramite uno dei seguenti canali o una combinazione degli stessi:

- Elettrocatetere V
- Elettrocatetere LS

9.5.2 Parametri del segnale CCMTM

Il segnale CCMTM è una serie di impulsi che comprende un numero programmabile di impulsi consecutivi, ciascuno con due fasi di polarità opposta e durata programmabile.

- Number of Pulses [Numero di impulsi]: con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare il numero di impulsi su 1, 2 o 3.
- **Delay [Ritardo]:** l'invio del segnale CCMTM è attivato dall'evento Rilevamento locale. Il parametro ritardo (intervallo di accoppiamento) è l'intervallo di tempo che intercorre tra il margine anteriore dell'evento scatenante il rilevamento locale e l'inizio dell'invio della serie di impulsi CCMTM. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile

impostare il parametro ritardo sui valori compresi fra 3 ms e 140 ms, con incrementi di 1 ms.

Nota: quando l'IPG OPTIMIZER Smart è in modalità Active OVO-LS-CCM Mode [OVO-LS-CCM attiva], l'impostazione massima consentita per questo parametro è 45 ms.

- **Amplitude [Ampiezza]:** la tensione iniziale del segnale CCMTM. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare l'ampiezza fra 4,0 V e 7,5 V, con incrementi di 0,5 V.
- Phase Duration [Durata della fase]: la durata della fase degli impulsi comprendente il segnale CCMTM può essere programmata con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart su uno dei 4 valori possibili tra 5,14 ms e 6,60 ms. La durata di entrambe le fasi è impostata automaticamente su valori identici.
- Phase Polarity [Polarità della fase]: la polarità della fase degli impulsi comprendente il segnale CCMTM può essere programmata con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart a "Positive" [Positiva] o "Negative" [Negativa]. Quando la polarità della PHASE 1 [FASE 1] è impostata su un valore, la polarità della PHASE 2 [FASE 2] è impostata automaticamente sul valore opposto

9.5.3 Fase di bilanciamento

L'invio di ciascuna serie di impulsi CCMTM è completato da una fase di bilanciamento che scarica l'eventuale polarizzazione residua sull'interfaccia elettrodo/tessuto. Il bilanciamento avviene mandando in cortocircuito per un periodo di 40 ms i canali utilizzati per inviare il segnale CCMTM.

9.5.4 Interazione dei parametri

Al fine di evitare falsi rilevamenti dell'evento, il segnale CCMTM deve essere inviato interamente entro il periodo refrattario ventricolare destro e atriale destro. Prima della fine di questi periodi refrattari, viene attivata una finestra di interferenza di 86 ms per rilevare l'interferenza esterna. Quindi, l'invio del segnale CCMTM deve essere completato prima che si apra questa finestra di interferenza. Ciò avviene con il seguente vincolo:

• La somma di dei valori Alert Start [Inizio allarme], Alert Width [Ampiezza allarme], CCM Delay [Ritardo CCM] e CCM Train Total Duration [Durata totale serie CCM] deve essere inferiore al valore inferiore tra i due seguenti: periodo refrattario atriale destro, periodo refrattario ventricolare destro meno 86 ms.

Se per l'invio del segnale CCMTM è utilizzato il canale V, la fase di bilanciamento deve essere completata anche prima che inizi la finestra di interferenza. Ciò può essere garantito dal seguente vincolo:

• Se per l'invio del segnale CCMTM è utilizzato il canale V, la somma dei valori Alert Start [Inizio allarme], Alert Width [Ampiezza allarme], CCM Delay [Ritardo CCM], CCMTM Train Total Duration [Durata totale serie

CCM] e Balancing Phase [Fase di bilanciamento] (40 ms) deve essere inferiore al valore inferiore tra i due seguenti: periodo refrattario atriale destro, periodo refrattario ventricolare destro meno 86 ms.

L'ora Alert Start [Inizio allarme] è correlata all'evento ventricolare destro. Quindi, se il valore Alert Start [Inizio allarme] è negativo e se durante l'intervallo AV viene rilevato un evento di rilevamento locale, un evento ventricolare destro dovrà verificarsi ed essere rilevato prima che il dispositivo possa stabilire se l'evento rientrava all'interno della finestra di allarme. Ciò implica che l'IPG OPTIMIZER Smart non possa inviare un segnale CCMTM prima dell'occorrenza dell'evento ventricolare destro. Ciò è asserito dal seguente vincolo:

• la somma di Alert Start [Inizio allarme] e CCM Delay [Ritardo CCM] deve essere pari o superiore a 3 ms

9.6 Parametri di inibizione CCMTM

Analizzando la serie di eventi cardiaci rilevati in base alla relativa successione e all'ordine temporale, l'IPG OPTIMIZER Smart "decide", per ciascun comportamento cardiaco, se inviare o meno i segnali CCMTM.

9.6.1 Numero di battiti per inibizione CCMTM

Per il periodo in cui l'invio del segnale CCMTM è inibito, è possibile programmare il numero di battiti per cui l'invio del segnale CCMTM continuerà a essere inibito dopo l'evento di inibizione iniziale. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare il numero totale di battiti inibiti su qualsiasi valore tra 1 e 16. Questo significa che l'invio CCMTM può essere inibito da nessuno a 15 ulteriori battiti oltre il battito che porta all'evento di inibizione iniziale.

Considerare che questo numero di cicli inibiti si applica all'evento più attuale che porta all'inibizione del segnale, ossia una nuova condizione di inibizione che si verifica durante un periodo di invio del segnale CCMTM già inibito avvierà un nuovo periodo di inibizione.

9.6.2 Condizioni che causano l'inibizione

Gli eventi successivi sono rilevati e trovati dall'IPG OPTIMIZER Smart quando si trova nello stato **Active [Attivo]**. Questi eventi vengono anche inseriti nel set di dati statistici e appartengono agli eventi indicatori trasmessi. Quando l'invio della serie CCMTM è attivo, tali eventi inibiscono l'invio del segnale CCMTM.

• Short AV [AV corto]: gli intervalli tra un evento atriale e ventricolare sono considerati "Short AV" [AV corto] se ricadono al di sotto di una soglia programmata. Utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare la soglia Short AV [AV corto] a 49 valori possibili fra 23 ms e 398 ms. L'invio del segnale CCMTM è sempre inibito se viene rilevata una condizione Short AV [AV corto].

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

• Long AV [AV lungo]: gli intervalli tra un evento atriale e ventricolare sono considerati "Long AV" [AV lungo] se superano una soglia programmata. Utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare la soglia Long AV [AV lungo] a 49 valori possibili fra 23 ms e 398 ms. L'invio del segnale CCMTM è *sempre inibito* se viene rilevata una condizione Long AV [AV lungo].

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

• Atrial Tachycardia [Tachicardia atriale]: qualsiasi frequenza atriale che supera una determinata soglia è considerata tachicardia atriale. Utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare la frequenza della soglia di tachicardia atriale su uno dei 51 valori possibili tra 62 bpm e 179 bpm. L'invio del segnale CCMTM è *sempre inibito* quando viene rilevata una tachicardia atriale.

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

• Premature Ventricular Contractions (PVC) [Contrazioni ventricolari premature]: un evento ventricolare destro rilevato è considerato PVC se era preceduto da un altro evento di rilevamento ventricolare destro senza un evento di rilevamento atriale frapposto. L'invio del segnale CCMTM è *inibito ogni volta* che viene rilevata una condizione PVC.

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

- LS Out of Alert [LS oltre allarme]: un evento di rilevamento locale rilevato dopo la fine della Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] attiva una condizione LS Out of Alert [LS oltre allarme]. La Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] è l'intervallo di tempo durante il quale il margine anteriore degli eventi LS validi attiva l'invio del segnale CCMTM. La modalità in cui si effettua tale programmazione è dettagliata nella Sezione 9.8.1.
- **Ventricular Tachycardia (VT) [Tachicardia ventricolare]:** qualsiasi frequenza ventricolare che supera una determinata soglia è considerata tachicardia ventricolare. Utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare la frequenza della soglia di tachicardia ventricolare su uno dei 19 valori possibili tra 62 bpm e 110 bpm. L'invio del segnale CCMTM è *sempre inibito* quando viene rilevata una tachicardia ventricolare.

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella Active OVO-LS-CCM Mode [Modalità OVO-LS-CCM attiva].

• Atrial and ventricular noise [Interferenza atriale e ventricolare]: Nonostante i vari metodi per rilevare e filtrare i segnali di interferenza applicati nell'IPG OPTIMIZER Smart, l'interferenza proveniente dalle sorgenti elettromagnetiche potenti (come telefoni portatili,

radiotrasmettitori, ecc.) e l'interferenza degli eventi fisiologici (come miopotenziali, ecc.) possono influire sul rilevamento degli eventi cardiaci.

Ogni volta che sono rilevati segnali a frequenza superiore (maggiori di 11,6 Hz) sul canale atriale o ventricolare, la logica di controllo dell'IPG OPTIMIZER Smart presume la presenza di interferenza e dichiara una condizione di interferenza A/V. L'invio del segnale CCMTM è *sempre inibito* se viene rilevata un'interferenza atriale o ventricolare.

9.7 Local Sensing [Rilevamento locale]

L'attività elettrica locale del miocardio ventricolare è rilevata attraverso l'elettrocatetere di rilevamento locale (LS). La sensibilità del canale LS può essere impostata con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart su uno dei 18 valori disponibili tra 0,1 mV e 10,0 mV.

Nota: quando l'IPG OPTIMIZER Smart è in modalità Active OVO-LS-CCM [OVO-LS-CCM attiva], l'impostazione minima consentita per questo parametro è 1,0 mV.

9.8 Attivazione CCMTM in base a eventi di rilevamento locale

L'invio delle serie di segnali CCMTM è sincronizzato con l'attività elettrica del miocardio nelle vicinanze dell'elettrodo di rilevamento locale (LS). Il canale LS è configurato per rilevare l'attività elettrica di una piccola area localizzata del cuore (vicino alla sede di fissazione dell'elettrodo LS). In risposta a questa attività rilevata, l'IPG OPTIMIZER Smart valuta il segnale elettrico miocardico per determinare se soddisfa i criteri definiti dal set di valori del parametro LS programmati nel dispositivo. Se i criteri sono soddisfatti, il dispositivo invia lo stimolo CCMTM. La durata del segnale rilevato attraverso il canale LS all'interno di un ciclo cardiaco, specialmente per quanto riguarda l'onda R, è il criterio principale che l'IPG OPTIMIZER Smart utilizza per classificare il ciclo come normale o anormale. I segnali CCMTM non sono inviati durante i cicli classificati come anormali.

A condizione che l'invio del segnale CCMTM non sia proibito rilevando un evento Local Sense [Rilevamento locale] incoerente con la Alert Window [Finestra di allarme], l'IPG OPTIMIZER Smart potrebbe inviare impulsi CCMTM a migliaia di battiti cardiaci nel corso di una giornata. Per esempio, potrebbe inviare la CCMTM a diverse migliaia di battiti su 50.000 battiti consecutivi.

9.8.1 Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale]

Quando la logica interna del dispositivo rileva eventi ventricolari che corrispondono ai cicli cardiaci non classificati come anormali a causa dell'interferenza, della tachicardia atriale o di PVC sospette, si aprirà una Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale]. La Finestra di allarme può essere all'interno dell'intervallo AV, dell'intervallo VA o parzialmente all'interno dell'intervallo AV o dell'intervallo VA.

Il primo evento rilevato all'interno della finestra serve da evento scatenante per un invio del segnale CCMTM.

Gli eventi di rilevamento locale validi rilevati all'esterno della Finestra di allarme sono considerati PVC e inibiscono l'invio del segnale CCMTM per un numero

programmabile di cicli. Gli eventi di Rilevamento locale di inibizione possono essere rilevati anche tra un evento di Rilevamento locale scatenante e l'inizio del segnale CCMTM corrispondente che in questo caso non sarà inviato.

La Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] è l'intervallo di tempo durante il quale il margine anteriore degli eventi LS validi è utilizzato per attivare l'invio del segnale CCMTM.

La posizione nel tempo di questa finestra è determinata da due parametri programmabili:

- Alert Start [Inizio allarme]: inizia con l'evento ventricolare destro. Utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare Alert Start [Inizio allarme] sui valori compresi tra -100 ms e 100 ms, con incrementi di 2 ms. Considerare che la Finestra di allarme inizia all'interno dell'intervallo AV se questo valore è negativo.
- Alert Width [Ampiezza allarme]: equivale alla durata della Finestra di allarme. Utilizzando l'applicazione del Programmatore OMNI Smart, è possibile impostare Alert Width [Ampiezza allarme] sui valori compresi tra 1 ms e 40 ms, con incrementi di 1 ms. Se la somma di Alert Start [Inizio allarme] e Alert Width [Ampiezza allarme] è negativa, la Finestra di allarme termina all'interno dell'intervallo AV.

Nota: quando l'IPG OPTIMIZER Smart è in Active OVO-LS-CCM Mode [Modalità OVO-LS-CCM attiva], l'impostazione massima consentita per questo parametro è 30 ms.

Il margine anteriore del primo evento rilevato all'interno di questa finestra è utilizzato per attivare l'invio del segnale CCMTM. Quando viene rilevato un evento, la Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] viene immediatamente chiusa. Qualsiasi evento di Rilevamento locale rilevato dopo la chiusura della finestra è considerato come evento al di fuori della Finestra di allarme e porta allo stato **LS Out of Alert [LS oltre allarme]**.

L'invio del segnale CCMTM è *sempre inibito* se viene rilevato un evento di Rilevamento locale al di fuori della Finestra di allarme.

9.8.2 Periodi refrattari di rilevamento locale

A eccezione degli eventi che si verificano durante i Periodi refrattari di rilevamento locale, qualsiasi evento rilevato tramite il canale LS è considerato un evento Local Sense [Rilevamento locale].

I Periodi refrattari di rilevamento locale includono:

• Pre A Refractory Period [Periodo refrattario pre A]: termina con l'evento atriale. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare la durata ai valori compresi tra 0 ms e 55 ms, con incrementi di 5 ms.

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

• Post A Refractory Period [Periodo refrattario post A]: inizia con l'evento atriale. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare la durata ai valori compresi tra 0 ms e 55 ms, con incrementi di 5 ms.

Nota: questo parametro è attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

- Pre V Refractory Period [Periodo refrattario pre V]: termina con l'evento ventricolare. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare la durata ai valori compresi tra 0 ms e 55 ms, con incrementi di 5 ms.
- Post V Refractory Period [Periodo refrattario post V]: inizia con l'evento ventricolare. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare la durata ai valori compresi tra 0 ms e 39 ms, con incrementi di 1 ms.
- Post LS Refractory Period [Periodo refrattario post LS]: inizia con un evento LS valido. Con l'applicazione del Programmatore OMNI Smart è possibile impostare la durata a uno dei 56 valori possibili tra 15 ms e 250 ms.
- Post CCMTM Refractory Period [Periodo refrattario post CCMTM]: inizia con l'avvio della serie di segnali CCMTM e termina con la fine del Periodo refrattario V destro.

9.8.3 Osservazioni

Se i Periodi refrattari LS pre- e post-ventricolari si trovano all'interno della Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] (ovvero se Alert Start [Inizio allarme] è negativo e la somma di Alert Start [Inizio allarme] e Alert Width [Ampiezza allarme] è superiore al Periodo refrattario post-ventricolare), qualsiasi evento Local Sense [Rilevamento locale] che rientra nella Finestra di allarme e al di fuori dei Periodi refrattari LS ventricolari attiverà l'invio del segnale CCMTM.

Se viene rilevato un evento Local Sense [Rilevamento locale] dopo che la finestra si chiude e prima che abbia inizio l'invio della serie di segnali CCMTM, il nuovo evento è considerato esterno alla Alert Window [Finestra di allarme] e sarà inibito l'invio del segnale CCMTM.

Nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva], la Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] non può avviarsi prima dell'evento atriale. Pertanto, se Alert Start [Inizio allarme] si verifica prima della fine del periodo refrattario post-atriale (Alert Start [Inizio allarme] è negativo e l'intervallo AV meno il Periodo refrattario post-atriale è inferiore al valore assoluto di Alert Start [Inizio allarme]), la Local Sense Alert Window [Finestra di allarme rilevamento locale] si avvierà alla fine del Periodo refrattario post-atriale.

9.8.4 Interazione dei parametri

I segnali Local Sense [Rilevamento locale] sono ignorati durante i periodi refrattari Local Sense [Rilevamento locale]. Pertanto, l'applicazione del Programmatore OMNI Smart non consentirà alla Alert Window [Finestra di allarme] di iniziare o terminare all'interno del periodo refrattario pre- e/o post-ventricolare.

10. ASSISTENZA E GARANZIA

Per assistenza in caso di emergenza, Impulse Dynamics dispone di personale tecnico specializzato reperibile 24 ore su 24. Per richiedere assistenza, contattare il proprio rappresentante locale Impulse Dynamics.

10.1 Informazioni sulla garanzia limitata

Impulse Dynamics garantisce che tutti gli IPC (inclusi i rispettivi firmware e software) saranno privi di difetti di fabbricazione e dei materiali per un periodo di 24 mesi dall'impianto originale dell'IPGC, a meno che le leggi applicabili non richiedano un periodo superiore (il "Periodo di garanzia").

Qualora qualsiasi IPG o parte dello stesso sembrasse presentare difetti di fabbricazione o dei materiali o non fosse conforme alle specifiche applicabili, Impulse Dynamics sostituirà i componenti dell'impianto difettosi o non conformi oppure riparerà o sostituirà i componenti non impiantabili difettosi o non conformi. Il periodo di garanzia per un IPG sostituito o riparato sarà uguale al periodo di tempo residuo sul periodo di garanzia originale o a nove mesi dalla consegna dell'IPG sostituito o riparato, a seconda del periodo più lungo.

Ai sensi della presente garanzia, Impulse Dynamics non sarà responsabile se test e analisi rilevano che il difetto o la non conformità presunti dell'IPG non sono presenti o sono stati causati da utilizzo scorretto, negligenza, impianto inadeguato o follow-up, tentativi di riparazione non autorizzati da parte dell'utente o a causa di incidente, incendio, fulmini o altre situazioni pericolose.

10.2 Caricamento obbligatorio della batteria

La batteria ricaricabile contenuta nell'IPG OPTIMIZER Smart è ideata per fornire prestazioni ottimali se viene completamente ricaricata una volta alla settimana. Sebbene sia accettabile lasciare intercorrere più di una settimana tra i cicli di caricamento completo se ciò avviene raramente, regolari sessioni settimanali di ricarica sono necessarie per evitare il deterioramento della batteria che infine potrebbe portare a una durata del dispositivo inferiore.

APPENDICE I

Per comodità dell'utente, la seguente panoramica fornisce un riepilogo breve e succinto delle caratteristiche dell'IPG OPTIMIZER Smart. Alcuni di questi dati sono presentati anche nel manuale sotto forma di testo.

Caratteristiche fisiche

Modello	IPG OPTIMIZER Smart	
Altezza (mm)	$69,4 \pm 2,0$	
Larghezza (mm)	$47,5 \pm 0,5$	
Spessore (mm)	$11,5 \pm 0,5$	
Volume (cm ³)	$30,5 \pm 0,5$	
Massa (g)	46 ± 3.0	
Area di scatola di metallo esposta (cm²)	58,1	
ID radiopaco	ID OS y ¹	
Materiali a contatto con il	Titanio	
tessuto umano	Resina epossidica Gomma siliconica	
Connettori degli elettrocateteri	3,2 mm; IS-1/VS-1	
¹ Il codice del produttore sta per Impulse Dynamics; il codice ID del modello per OPTIMIZER è "OS"; y corrisponde al codice dell'anno: A per 2015, B per 2016, C per 2017, D per 2018, ecc.		

Batteria

Modello e tipo IEC	QL02001, ricaricabile
Produttore	Quallion
Chimica	Ioni di litio
Indicatore batteria scarica	3,3 V
Durata della batteria fino alla fine del servizio	>15 anni ¹
Capacità approssimativa dopo la ricarica fino a LBI	200 mAh

¹ La sostituzione è indicata quando l'IPG non riesce più a mantenere l'erogazione della terapia CCM per una settimana intera con la ricarica settimanale di routine.

Consumo energetico

Modalità	Corrente
000	Inferiore a 40 µA
ODO-LS - CCM OFF	Inferiore a 45 µA
ODO-LS - CCM ON	Inferiore a 1200 µA ¹

¹Il consumo energetico dell'IPG OPTIMIZER Smart è altamente dipendente dall'energia erogata dalla serie di impulsi CCM™.

Modalità sicura

Modalità	Descrizione
Modalità DOWN [INATTIVO]	Quando il dispositivo trova condizioni considerate come il risultato di un guasto del circuito o del software del dispositivo, entra nella modalità DOWN [INATTIVO]. Nella modalità DOWN [INATTIVO], il dispositivo è completamente quiescente; i segnali CCM TM non sono inviati e gli eventi cardiaci non sono rilevati. Per far uscire il dispositivo da questa modalità, è necessario effettuare un ripristino del dispositivo sotto la supervisione di un medico.

Parametri programmabili

MODALITÀ DI FUNZIONAMENTO

Modalità	Caratteristiche
000	Modalità Standby: non vi è rilevamento di alcun evento né invio
	di serie di impulsi CCM TM .
	di serie di ilipuisi CCM ^{2.11} .
ODO-LS-CCM	Modalità attiva in cui il dispositivo rileva eventi di rilevamento locale,
	ventricolari e atriali ed è in grado di inviare il segnale CCM™
OVO-LS-CCM	Modalità attiva in cui il dispositivo rileva eventi di rilevamento
	locale e ventricolari ed è in grado di inviare il segnale CCM TM
	senza l'esigenza di rilevare eventi di rilevamento atriali.

PARAMETRI DI RILEVAMENTO A / V

Nome del parametro	Valori
Atrium sense amplifier sensitivity [Sensibilità	13 possibili, tra 0,1 mV e 5,0 mV ¹
amplificatore rilevamento atriale]	
Ventricle sense amplifier sensitivity [Sensibilità	18 possibili, tra 0,1 mV e 10,0 mV
amplificatore rilevamento ventricolare]	
Atrium sensing polarity ¹ [Polarità	Unipolare, bipolare
rilevamento atriale]	
Ventricle sensing polarity [Polarità	Unipolare, bipolare
rilevamento ventricolare]	
Atrium refractory period ¹ [Periodo	Tra 148 ms e 453 ms con incrementi di 8 ms
refrattario atriale]	

PARAMETRI DI RILEVAMENTO A / V

Ventricle Refractory Period [Periodo	Tra 148 ms e 453 ms con incrementi di 8 ms
refrattario ventricolare]	

^{1:} Attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

PARAMETRI DELLA SERIE CCMTM

Nome dei parametri	Valori	
Modalità CCM	CCM OFF Nessuna serie di impulsi abilitata	
	Timed	Come definito dai valori dei parametri
	[A tempo]	programmati nella scheda CCM Scheduling [Programmazione CCM].
		La serie di impulsi è abilitata per tutto il giorno.
	[Continuo]	
Number of Pulses	1, 2 o 3	
[Numero di impulsi]		
CCM™ Train Delay	Fra 3 ms e 140 ms con incrementi di 1 ms	
[Ritardo serie CCM TM]		
CCM TM Pulse Amplitude	Tra 4,0 V e 7,5 V, con incrementi di 0,5 V.	
[Ampiezza dell'impulso CCM TM]		
CCM TM Delivery Channels	LS e/o V	
[Canali di invio CCM TM]		
Phase 1 Duration [Durata fase 1]	4 possibili, tra 5,14 ms e 6,60 ms.	
Phase 1 Polarity [Polarità fase 1]	"Positiva" o "Negativa".	

PARAMETRI DI INIBIZIONE CCMTM

Nome del parametro	Valori
Count [Conteggio]	Tra 1 e 16, con incrementi di 1
Short AV [AV corto] ¹	49 possibili fra 23 ms e 398 ms
Long AV [AV lungo] ¹	49 possibili fra 23 ms e 398 ms
Atrial Tachycardia Rate [Frequenza tachicardica atriale] ¹	51 possibili tra 62 bpm e 179 bpm
Ventricular Tachycardia Rate	19 possibili tra 62 bpm e 110 bpm
[Frequenza tachicardica ventricolare] ²	

^{1:} Attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

PARAMETRO DI RILEVAMENTO LOCALE

Nome del parametro	Valori
Local Sense Sensitivity [Sensibilità	18 possibili, tra 0,1 mV e 10,0 mV
rilevamento locale]	
Local Sense Alert Start [Inizio allarme	Tra -100 ms e 100 ms con incrementi di 2 ms
rilevamento locale]	
Local Sense Alert Width [Ampiezza allarme	Tra 1 ms e 40 ms con incrementi di 1 ms
rilevamento locale]	
Local Sense Pre-Atrial refractory period [Periodo	Tra 0 ms e 55 ms con incrementi di 5 ms
refrattario pre-atriale di rilevamento locale] ¹	
Local Sense Post-Atrial refractory period [Periodo	Tra 0 ms e 55 ms con incrementi di 5 ms
refrattario post-atriale di rilevamento locale] ¹	

²: Attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

PARAMETRO DI RILEVAMENTO LOCALE

Local Sense Pre-Ventricular refractory period	Tra 0 ms e 55 ms con incrementi di 5 ms
[Periodo refrattario pre-ventricolare di	
rilevamento locale]	
Local Sense Post-Ventricular refractory period	Tra 0 ms e 39 ms con incrementi di 1 ms
[Periodo refrattario post-ventricolare di	
rilevamento locale]	
Local Sense Post-LS refractory period [Periodo	Tra 15 ms e 25 ms con incrementi di 1 ms e
refrattario post-LS di rilevamento locale]	tra 25 ms e 250 ms con incrementi di 5 ms

¹: Attivo solo quando l'IPG OPTIMIZER Smart si trova nella modalità Active ODO-LS-CCM [ODO-LS-CCM attiva].

Impostazioni di fabbrica

PARAMETRI CORRELATI AL CONTROLLO DEL RILEVAMENTO CARDIACO DESTRO

CARDIACO DESTRO	
Modalità	000
Atrial Sense Amplifier Sensitivity [Sensibilità amplificatore rilevamento atriale]	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity [Sensibilità amplificatore rilevamento ventricolare]	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity [Polarità rilevamento ventricolare]	Bipolare
Atrial Sensing Polarity [Polarità rilevamento atriale]	Bipolare
Periodo refrattario ventricolare	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period [Periodo refrattario atriale post-ventricolare]	250 ms

ATTIVAZIONE DELLA SERIE DI IMPULSI CCMTM

CCM [™] Pulse train enable [Abilita serie di impulsi CCM [™]]	OFF
--	-----

TEMPORIZZAZIONE SERIE DI IMPULSI CCMTM

Number of Pulses [Numero di impulsi]	2
Train delay [Ritardo serie]	35 ms
Phase 1 Duration [Durata fase 1]	5,14 ms
Phase 2 Duration [Durata fase 2]	5,14 ms
Phase 1 Polarity [Polarità fase 1]	Positiva
Phase 2 Polarity [Polarità fase 2]	Negativa
CCM [™] Pulse Amplitude [Ampiezza dell'impulso CCM [™]]	7,5 V
CCM TM signal delivery channel [Canale di invio segnale CCM TM]	LS, V
Interval [Intervallo]	0 ms

ALGORITMO DI INIBIZIONE CCMTM

			_	
CCM TM Inhibi	t Count	[Conteggio	inibizione	2 battiti
CCM TM]				

Short AV Delay [Ritardo AV corto]	70 ms
Long AV Delay [Ritardo AV lungo]	398 ms
Atrial Tachycardia Rate [Frequen tachicardica atriale]	za 154 bpm

PARAMETRI PROGRAMMABILI DEL CANALE LS

Sensibilità LS	2,0 mV
Avvio finestra di allarme LS	-10 ms
Larghezza finestra di allarme LS	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period [Periodo refrattario LS pre-atriale LS]	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period [Periodo refrattario LS post-atriale LS]	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period [Periodo refrattario LS pre-ventricolare LS]	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period [Periodo refrattario LS post-ventricolare LS]	0 ms
LS Post-LS Refractory Period [Periodo refrattario post-LS LS]	20 ms

PARAMETRI DEL PROGRAMMA CCMTM

Start time [Ora di inizio]	00:00
End time [Ora di fine]	23:59
On Time [Tempo attivazione]	01:00
Off Time [Tempo disattivazione]	02:25

PARAMETRI DI ALLARME CARICATORE

Minimum Target % for CCM TM Delivery [%	30%
finale minima per invio CCM TM]	
Maximum Lead Displacement [Spostamento	20%
massimo dell'elettrocatetere]	

Programmazione di emergenza

PARAMETRI CORRELATI AL CONTROLLO DEL RILEVAMENTO CARDIACO DESTRO

Modalità	000
Atrial Sense Amplifier Sensitivity [Sensibilità amplificatore rilevamento atriale]	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity [Sensibilità amplificatore rilevamento ventricolare]	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity [Polarità rilevamento ventricolare]	Bipolare
Atrial Sensing Polarity [Polarità rilevamento atriale]	Bipolare
Periodo refrattario ventricolare	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period [Periodo refrattario atriale post-ventricolare]	250 ms

ATTIVAZIONE DELLA SERIE DI IMPULSI CCM^{TM}

CCM TM Pulse train enable [Abilita serie di impulsi CCM TM]	OFF
--	-----

TEMPORIZZAZIONE SERIE DI IMPULSI CCMTM

Number of Pulses [Numero di impulsi]	2
Train delay [Ritardo serie]	35 ms
Phase 1 Duration [Durata fase 1]	5,14 ms
Phase 2 Duration [Durata fase 2]	5,14 ms
Phase 1 Polarity [Polarità fase 1]	Positiva
Phase 2 Polarity [Polarità fase 2]	Negativa
CCM [™] Pulse Amplitude [Ampiezza dell'impulso CCM [™]]	7,5 V
CCM [™] signal delivery channel [Canale di invio segnale CCM [™]]	LS, V
Interval [Intervallo]	0 ms

ALGORITMO DI INIBIZIONE CCMTM

Parametri programmabili per inibire l'invio del segnale CCM TM		
CCM TM Inhibit Count [Conteggio inibizione CCM TM]	2 battiti	
Short AV Delay [Ritardo AV corto]	70 ms	
Long AV Delay [Ritardo AV lungo]	398 ms	
Atrial Tachycardia Rate [Frequenza tachicardica atriale]	154 bpm	

PARAMETRI PROGRAMMABILI DEL CANALE LS

Sensibilità LS	2,0 mV
Avvio finestra di allarme LS	-10 ms
Larghezza finestra di allarme LS	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period [Periodo refrattario LS pre-atriale LS]	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period [Periodo refrattario LS post-atriale LS]	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period [Periodo refrattario LS pre-ventricolare LS]	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period [Periodo refrattario LS post-ventricolare LS]	0 ms
LS Post-LS Refractory Period [Periodo refrattario post-LS LS]	20 ms

PARAMETRI DEL PROGRAMMA CCMTM

Start time [Ora di inizio]	00:00
End time [Ora di fine]	23:59
On Time [Tempo attivazione]	01:00
Off Time [Tempo disattivazione]	02:25

PARAMETRI DI ALLARME CARICATORE

Minimum Target % for CCM TM Delivery [%	30%
finale minima per invio CCM TM]	
Maximum Lead Displacement [Spostamento	20%
massimo dell'elettrocatetere]	

APPENDICE II

Comunicazioni/Telemetria

Tra l'IPG OPTIMIZER Smart e il Programmatore OMNI II (con Software OMNI Smart):

- Dall'IPG OPTIMIZER Smart al Programmatore OMNI II (con Software OMNI Smart):
 - o PPM: "0" = 180 μ s, "1" = 270 μ s
 - o 14,5 kHz LC stimolati dall'impulso
 - 1 ciclo per impulso fino allo smorzamento al 10%
 - \circ Energia investita per impulso 0,36 μJ \rightarrow 5,14 mW_{picco} per impulso; 1,8 mW_{media}
- Dal Programmatore OMNI II (con Software OMNI Smart) all'IPG OPTIMIZER Smart:
 - O AM: "0" = nessuna portante, "1" = portante per 305 μs
 - o 23 kHz frequenza della portante
 - o Potenza: 0,56 W_{picco}; 0,27 W_{media}

APPENDICE III

Procedura di test per l'interazione tra dispositivi:

I pazienti con un dispositivo concomitante (per es.: ICD, pacemaker) richiedono un test aggiuntivo al termine della procedura di impianto per garantire il funzionamento appropriato dell'IPG OPTIMIZER Smart e del dispositivo concomitante. Le fasi della procedura di test richiesta sono le seguenti:

- 1. Programmare l'ICD in modo che non somministri la terapia antitachicardica durante questo test.
- 2. Attivare la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca e programmare le finestre di rilevamento dell'IPG OPTIMIZER Mini per inviare in modo continuo la terapia di modulazione della contrattilità cardiaca in presenza del dispositivo concomitante.
- 3. Estendere il CCMTM Train Delay (Ritardo serie CCMTM) in modo ripetuto e osservare gli elettrocardiogrammi intracardiaci in tempo reale (ICD-EGM) per stabilire la quantità massima di CCMTM Train Delay (Ritardo serie CCMTM) concessa prima che l'ICD inizi a rilevare in modo inappropriato gli impulsi della terapia di modulazione della contrattilità cardiaca come onde R.
- 4. Documentare il CCMTM Train Delay [Ritardo serie CCMTM] massimo.
- 5. Riprogrammare il CCMTM Train Delay [Ritardo serie CCMTM] al valore pre-test.
- 6. Documentare la riprogrammazione del CCMTM Train Delay [Ritardo serie CCMTM] con una stampa del parametro dell'impostazione IPG.
- 7. Riprogrammare l'ICD in modo che sia in grado di somministrare la terapia antitachicardica.

8. Documentare la riattivazione della terapia antitachicardica con una stampa del parametro dell'impostazione ICD.

APPENDICE IV

A. Riepilogo clinico attuale: FIX-HF-5C

1.0 Progettazione dello studio

FIX-HF-5C è stato uno studio prospettico, randomizzato, in cieco di terzi, multicentrico, che ha coinvolto 160 pazienti. I criteri chiave di inclusione includevano $EF \geq 25\%$ e $\leq 45\%$, ritmo sinusale normale, durata QRS < 130 ms e insufficienza cardiaca di Classe NYHA III o IV ambulatoriale nonostante il GDMT (incluso ICD quando indicato). I principali criteri di esclusione includevano VO_2 di picco al basale < 9 o > 20 mL/min/kg, ricovero per insufficienza cardiaca 30 giorni prima dell'arruolamento, ectopia ambientale clinicamente significativa (> 8.900 contrazioni ventricolari premature [PVC] / 24 ore), intervallo PR > 375 ms, e fibrillazione atriale cronica o flutter atriale entro 30 giorni dall'arruolamento.

Era prevista una data di impianto del dispositivo per tutti i pazienti idonei, che è servita come data di inizio dello studio (SSD) per tutti i pazienti. I pazienti sono stati poi randomizzati 1:1 per continuare l'OMT da solo (gruppo di controllo) o OMT più CCM (gruppo CCM). Ai pazienti randomizzati al gruppo CCM è stato impiantato il dispositivo e la data dell'impianto è stata cancellata per i pazienti randomizzati al gruppo di controllo. I pazienti sono tornati in clinica per la valutazione a 2 settimane, 12 settimane e 24 settimane. Le visite di follow-up comprendevano 2 test CPX, una valutazione NYHA in cieco, una valutazione della qualità della vita MLWHFQ e una valutazione degli eventi avversi (AE).

Procedura in cieco di NYHA e CPX

NYHA è stata valutata da un medico in cieco sul posto secondo la pratica clinica standard.

I test CPX sono stati valutati da un core lab indipendente in cieco relativamente all'assegnazione di randomizzazione dei singoli pazienti.

Endpoint di efficacia primaria

L'endpoint di efficacia primaria è stato definito come il cambiamento del VO_2 di picco dal basale a 24 settimane tra il gruppo di controllo e il gruppo CCM, come valutato dal core lab in cieco. L'analisi primaria dell'efficacia ha impiegato un modello lineare Bayesiano ripetuto di misure Bayesiane per stimare le differenze di gruppo nel valore di VO_2 di picco medio a 24 settimane dal basale, con un riutilizzo fisso del 30% di informazioni (70% di riduzione della ponderazione) dalla differenza di gruppo di trattamento corrispondente osservata nel sottogruppo di studio FIX-HF-5 definito come $EF \ge 25\%$.

Endpoint di efficacia secondari

Poiché erano state testate diverse ipotesi secondarie, il metodo del controllo alfa era il metodo gerarchico a forma chiusa. Per queste analisi, se il valore p unilaterale per l'endpoint secondario era ≤ 0,025, l'ipotesi nulla è stata respinta ed è stato testato l'endpoint secondario successivo. La gerarchia per il test degli endpoint secondari è la seguente:

- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Questionario del Minnesota su Vivere con insufficienza cardiaca)
- Classificazione NYHA
- VO₂ di picco con un rapporto equivalente respiratorio (RER) di picco ≥ 1,05

Endpoint di sicurezza

L'endpoint primario di sicurezza era la proporzione di pazienti che sperimentavano una complicanza legata a un dispositivo o alla procedura OPTIMIZER per il periodo di follow-up di 24 settimane, come stabilito dal comitato di valutazione degli eventi (EAC). L'endpoint primario di sicurezza è stato valutato rispetto a un obiettivo prestabilito di prestazioni del 70% che è stato derivato da diversi studi precedenti che coinvolgevano CRT (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier e P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Fra gli altri endpoint di sicurezza si annoverano il tasso di mortalità totale, la mortalità cardiovascolare, il tasso composito di mortalità totale o di ricoveri totali, il tasso composito di mortalità cardiovascolare o il peggioramento dei ricoveri per insufficienza cardiaca e il tasso complessivo di AE e SAE.

2.0 Demografia e caratteristiche al basale

Dei 160 pazienti idonei, 74 sono stati randomizzati al gruppo CCM e 86 al gruppo di controllo. Nel gruppo CCM, 6 pazienti non hanno ricevuto il dispositivo e 2 pazienti sono morti prima della visita a 24 settimane (compreso 1 paziente morto prima della randomizzazione). Nel gruppo di controllo, 4 pazienti sono morti e 3 pazienti si sono ritirati prima della visita a 24 settimane.

I gruppi sono stati ben equilibrati per quanto riguarda la demografia e le caratteristiche al basale (

Tabella 1). Nel complesso, l'età media era di circa 63 anni. La maggior parte dei pazienti erano bianchi e maschi, e l'eziologia era prevalentemente cardiomiopatia ischemica, caratteristiche tipiche dei recenti studi sull'insufficienza cardiaca. Il picco medio di VO₂ al basale era di circa 15 mL/kg/min, che è moderatamente ridotto rispetto alla popolazione normale. Le caratteristiche dei pazienti FIX-HF-5C arruolati prospetticamente erano simili a quelle del sottogruppo FIX-HF-5 utilizzato per l'analisi Bayesiana (Tabella 1).

Tabella 1: Demografia e caratteristiche al basale

	FIX-HF-5C		Sottogruppo (25% ≤ E)	
	CCM (N=74)	Controllo (N=86)	CCM (N=117)	Controllo (N=112)
Età media (anni)	63	63	59	60
Maschi	73%	79%	71%	74%
Bianchi	74%	71%	75%	72%
Insufficienza cardiaca ischemica	62%	59%	72%	69%
IM precedente	49%	59%	67%	59%
PM precedente/Sistema ICD	88%	85%	80%	79%
Diabete	51%	49%	49%	52%
NYHA				
Classe III	87%	91%	93%	87%
Classe IV	14%	9%	7%	13%
Durata QRS (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
VO ₂ di picco	15,5	15,4	14,6	14,8
(mL/kg/min)				
Tempo di esercizio	11,4	10,6	11,3	11,7
(minuti)				
6 MHW (metri)	317	324	326	324
MLWHFQ (punteggio totale)	56	57	60	56

Media o % (n/N)

3.0 Risultati di efficacia

a. Endpoint di efficacia primaria

L'endpoint di efficacia primaria è stato raggiunto. La differenza media stimata, basata sul modello, nel valore di VO₂ di picco a 24 settimane tra CCM e gruppi di controllo era di 0,84 mL/kg/min con un intervallo credibile Bayesiano al 95% di (0,12, 1,55) mL/kg/min. La probabilità che la CCM sia superiore al controllo era di 0,989, che supera il criterio di 0,975 richiesto per la significatività statistica dell'endpoint primario.

La Figura 1 mostra che la stima puntuale del modello Bayesiano è molto simile alla stima del solo studio FIX-HF-5C. Tuttavia, il modello incorpora ulteriormente i dati di alta qualità del precedente studio randomizzato, in cieco, che aumenta la precisione della stima. Se FIX-HF-5C fosse uno studio a sé stante, l'IC medio sarebbe appropriato. Tuttavia, il modello Bayesiano ci permette di incorporare la totalità dell'esperienza clinica, che è una maggiore precisione nella stima della dimensione dell'effetto ed è mostrata dal più stretto IC del 95% con la stima Bayesiana.

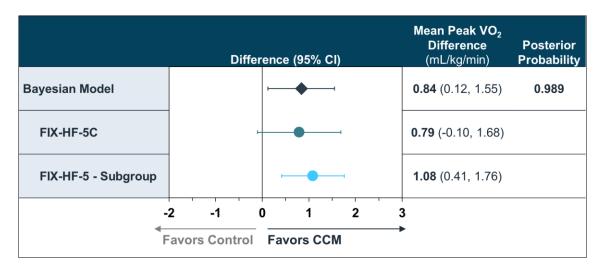


Figura 1: VO₂ di picco per studio

Il miglioramento del valore di picco di VO_2 accumulato nel tempo, da 3 a 6 mesi (Figura 2). L'effetto del trattamento può essere visto in questo grafico come il risultato di una significativa diminuzione del valore di VO_2 per il gruppo di controllo con un aumento relativamente basso del valore di VO_2 per il gruppo di trattamento.

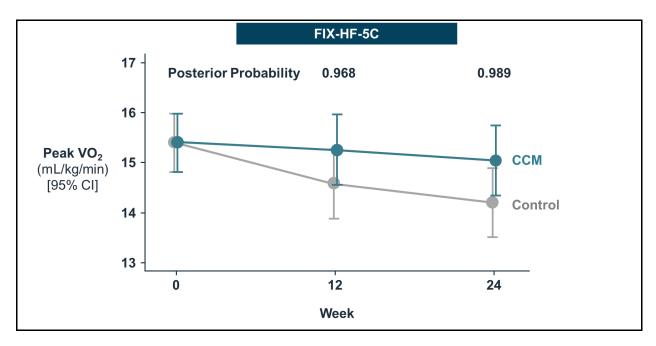


Figura 2: Effetto del decorso temporale del trattamento sul valore di VO₂ di picco (FIX-HF-5C)

Sono state condotte analisi di sensibilità che hanno coinvolto l'endpoint di efficacia primaria in cui i dati mancanti sono stati trattati con diversi meccanismi o modifiche (*Tabella* 2). Il metodo di imputazione ha influenzato i risultati e la stima del VO₂ variava da 0,48 a 0,84 a seconda del metodo. La conclusione di superiorità di CCM

rispetto al valore di VO₂ medio di picco è stata coerente in tutte le analisi di sensibilità. Inoltre, l'analisi primaria raggiungerebbe una significatività statistica con qualsiasi peso di riutilizzo pari o superiore a 0,11 (come notato in precedenza, 0,30 è stato previamente specificato nel piano di analisi).

Tabella 2: Effetto del trattamento del valore di VO2 di picco fra gli studi

Studio	Popolazione	Stima del VO ₂ Bayesiano	Probabilità posteriore Bayesiana
	Imputazione (decesso = 0)	0,836	0,989
Analisi primaria con riutilizzo FIX-HF-5C e FIX-HF-5	Imputazione (decesso = VO ₂ di picco più basso)	0,693	0,988
	Casi conclusi (nessuna imputazione)	0,603	0,978
FIX-HF-5C e FIX-HF-5 in comune	Casi conclusi (nessuna imputazione)	0,749	0,999
	Imputazione (decesso = 0)	0,799	0,960
FIX-HF-5C da solo	Imputazione (decesso = VO ₂ di picco più basso)	0,611	0,957
	Casi conclusi (nessuna imputazione)	0,480	0,916
FIX-HF-5 da solo	Imputazione (decesso = 0)	1,074	1,00
Г1 Л-ПГ- Э ца 8010	Caso concluso (nessuna imputazione)	1,080	1,00

b. Endpoint di efficacia secondari

I risultati di MLWHFQ a 24 settimane sono presentati nella Tabella 3 e mostrano che statisticamente il gruppo CCM era significativamente superiore al gruppo di controllo (p < 0.001) in ogni studio.

Tabella 3: Variazione in MLWHFQ a 24 settimane per studio

	Differenza (IC 95%) nel punteggio totale MLWHFQ tra i gruppi	Valore p (unilaterale)
Dati raggruppati	-10,9 (-14,6, -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	< 0,001
Sottogruppo FIX- HF-5	-10,8 (-15,6, -6,1)	< 0,001

La percentuale di pazienti che migliora di 1 o più classi NYHA per studio è stata statisticamente significativamente superiore nel gruppo CCM rispetto al gruppo di controllo (p < 0,001 in ogni studio; Tabella 4).

Tabella 4: Pazienti che ottengono un miglioramento di ≥ 1 classe NYHA a 24 settimane per studio

Variazione in ≥ 1 classe nella classe NYHA	ССМ	Controllo	Valore p (unilaterale)
Dati raggruppati	104/173 (60,1%)	59/169 (34,9%)	< 0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4%)	32/75 (42,7%)	< 0,001
Sottogruppo FIX-HF-5	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	< 0,001

Nello studio FIX-HF-5C, il valore p per il confronto del valore VO₂ medio di picco a 24 settimane per il CCM rispetto al controllo tra le osservazioni con RER > 1,05 è stato di 0,1100. Pertanto, questo endpoint di efficacia secondaria non è stato raggiunto solo con i dati FIX-HF-5C. Quando i dati sono stati messi in comune dagli studi FIX-HF-5 e FIX-HF-5C, l'effetto del trattamento è stato stimato in 0,62 mL/kg/min con un valore p di 0,009. Inoltre, l'endpoint è stato raggiunto nel sottogruppo FIX-HF-5 (Tabella 5).

Tabella 5: Variazione del VO_2 di picco nei test con $RER \ge 1,05$ a 24 settimane per studio

	Differenza (IC 95%) nel valore di VO ₂ di picco (mL/kg/min) tra i gruppi	Valore p (unilaterale)
Dati raggruppati	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5 -	0,83 (0,06, 1,61)	0,017
Sottogruppo	0,63 (0,00, 1,01)	0,017

Un effetto di trattamento significativo è stato osservato in 6 risultati esplorativi. Non ci sono stati effetti significativi sul cambiamento in VE/VCO₂ a 24 settimane.

4.0 Risultati di sicurezza

L'incidenza degli AE in questo studio è stata relativamente bassa. I confronti tra i gruppi non hanno evidenziato differenze statistiche tra CCM e gruppi di controllo rispetto a qualsiasi AE tabulato per l'analisi.

a. Endpoint primario di sicurezza

L'endpoint primario di sicurezza è stato raggiunto come mostrato in *Tabella 6*. La percentuale senza complicanze nella coorte del gruppo CCM è stata dell'89,7% (61/68) con un limite di confidenza inferiore del 79,9% (alfa unilaterale=0,025), superiore alla soglia predefinita del 70%. Per la maggior parte le complicanze (5/7, 71,4%) sono state causate da spostamenti degli elettrodi.

Tabella 6: Endpoint primario di sicurezza (FIX-HF-5C, solo come gruppo CCM trattato)

Tasso esente da complicanze	95% LCL	95% UCL
n/N (%)		
61/68 (89,7%)	79,9%	95,8%

b. Endpoint di sicurezza secondari (FIX-HF-5C)

Come mostrato nella Tabella 7, l'assenza di decesso, l'assenza di decesso cardiovascolare e l'assenza di decesso o di ricovero per qualsiasi causa a 24 settimane erano simili in entrambi i gruppi.

Tabella 7. Endpoint di sicurezza secondari a 24 settimane (FIX-HF-5C)

Assenza di	CCM	Controllo	Valore p
Decesso per tutte le cause	98,3%	95,3%	0,2549
Decesso cardiovascolare	100%	96,5%	0,1198
Decesso o ricovero per tutte le cause	78,1%	77,7%	0,9437

Bibliografia:

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. Riepilogo clinico attuale: FIX-HF-5C2

Introduzione

Le versioni precedenti del dispositivo OPTIMIZER utilizzato nell'ambito dell'attuale IDE statunitense richiedevano il rilevamento della depolarizzazione atriale tramite un elettrodo atriale per cronometrare correttamente l'erogazione degli impulsi CCM. Di conseguenza, la presenza di flutter o fibrillazione atriale imponeva una limitazione tecnica all'erogazione di segnali CCM. L'attuale versione dell'OPTIMIZER, l'OPTIMIZER Smart a 2 elettrodi, ha superato la necessità del rilevamento atriale mantenendo al tempo stesso un'erogazione sicura ed efficace di CCM al ventricolo. L'OPTIMIZER Smart a 2 elettrodi riduce il fabbisogno totale di elettrodi da 3 a 2, consentendo di somministrare la terapia CCM a una gamma più ampia di pazienti sintomatici affetti da insufficienza cardiaca, riducendo al contempo il carico hardware totale e i corrispondenti eventi avversi correlati agli elettrodi su tutti i pazienti che ricevono CCM.

Le complicanze più frequenti osservate negli studi FIX-HF-5 e FIX-HF-5C sono state lo spostamento dell'elettrodo, la rottura dell'isolamento dell'elettrodo e la frattura dell'elettrodo che hanno richiesto un ulteriore intervento chirurgico per la revisione o la sostituzione dell'elettrodo. Analogamente, tali complicanze legate all'elettrodo sono le complicanze più frequentemente citate per i dispositivi CRT, ICD e pacemaker. Pertanto, la capacità di ridurre il numero totale di elettrodi necessari per un determinato dispositivo, come l'OPTIMIZER Smart, ha il potenziale di ridurre il tasso di complicanze complessivo di quel dispositivo. Il miglioramento della sicurezza intrinseca di OPTIMIZER Smart consentirà ai medici di ampliarne l'uso, aiutando così un maggior numero di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica.

1.0 Panoramica della progettazione dello studio

Lo studio FIX-HF-5C2 è stato uno studio multicentrico, prospettico, di trattamento a un solo braccio per la configurazione a 2 elettrodi del sistema OPTIMIZER Smart. Sessanta pazienti sono stati arruolati e sottoposti a impianto con il sistema OPTIMIZER Smart. L'endpoint di efficacia primaria è stato un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico misurata dal picco di VO₂ ottenuto con il test cardiopolmonare da sforzo (CPX). I dati CPX sono stati valutati da un core lab indipendente. I risultati per i soggetti che hanno subito l'impianto dell'OPTIMIZER Smart sono stati confrontati con i risultati del picco di VO₂ per i soggetti del gruppo di controllo dello studio FIX-HF-5C rispetto alla variazione media del valore di VO₂ di picco a 24 settimane dal basale.

L'endpoint di efficacia secondaria per lo studio FIX-HF-5C2 è stata una valutazione della quantità media giornaliera di terapia CCM fornita nel corso dello studio di 24 settimane. Un confronto tra i soggetti del dispositivo a 2 elettrodi OPTIMIZER nello studio FIX-HF-5C2 è stato fatto con i soggetti del dispositivo a 3 elettrodi OPTIMIZER dello studio FIX-HF-5C per determinare se ci fosse o meno una differenza tra la terapia fornita dalle due configurazioni del dispositivo.

Il principale endpoint di sicurezza nello studio FIX-HF-5C2 è stata la percentuale di soggetti che hanno sperimentato una complicanza legata al dispositivo o alla procedura OPTIMIZER per il periodo di follow-up di 24 settimane. Le complicanze sono state valutate da un comitato di eventi indipendente.

2.0 Panoramica della metodologia

I siti hanno identificato i potenziali pazienti della popolazione di insufficienza cardiaca cronica della loro clinica. La popolazione di pazienti target era costituita da soggetti con frazioni di eiezione dal 25 al 45% (compreso) i cui sintomi erano coerenti con la III classe funzionale NYHA o la IV classe ambulatoriale NYHA. Il consenso informato è stato ottenuto da potenziali soggetti che sono stati poi arruolati nello studio per sottoporsi al test di screening al basale per determinare l'idoneità per lo studio. Gli esami di screening al basale comprendevano: anamnesi medica, esame obiettivo, anamnesi dei farmaci, analisi del sangue, test cardiopolmonare da sforzo (CPX) per determinare il valore di VO₂ di picco, ecocardiografia per determinare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), ECG a 12 elettrodi e una valutazione della classe NYHA. I test CPX e l'ecocardiografia sono stati valutati da un core lab indipendente.

I soggetti che hanno superato i test al basale e i criteri di idoneità sono stati programmati per ricevere al più presto possibile l'impianto di OPTIMIZER Smart a 2 elettrodi. I soggetti sono poi tornati in clinica per la valutazione a 2 settimane, 12 settimane e 24 settimane dopo l'impianto iniziale. Durante le visite a 12 e 24 settimane, i soggetti hanno completato un esame obiettivo, una valutazione dei farmaci, un esame del sangue, un test CPX, una valutazione NYHA e una valutazione degli eventi avversi. La raccolta di dati per la valutazione degli endpoint dello studio si è conclusa con la visita a 24 settimane.

3.0 Risultati

3.1 Numero di ricercatori e numero di siti

Allo studio FIX-HF-5C2 hanno partecipato 8 siti e gli 8 ricercatori principali sono mostrati nella *Tabella 1* nel seguito.

Tabella 1: Elenco dei siti

	Sottoposti	
Ricercatore/Sito di ricerca	a screening	Arruolati
Sito A	7	4 (6,7%)
Sito B	33	18 (30,0%)
Sito C	3	1 (1,7%)
Sito D	43	12 (20,0%)
Sito E	8	3 (5,0%)
Sito F	14	3 (5,0%)
Sito G	6	1 (1,7%)

Ricercatore/Sito di ricerca	Sottoposti a screening	Arruolati
Sito H	39	18 (30,0%)
TOTALE	153	60

3.2 Responsabilità dei soggetti con visite di studio

La *Tabella 2* contiene la disposizione dei pazienti. Sono stati sottoposti a screening 153 soggetti. Di questi 60 soggetti sono stati arruolati e a tutti i 60 soggetti è stato impiantato il dispositivo di studio. Un soggetto si è ritirato prima delle 24 settimane. Non vi sono stati decessi. Nella tabella è presentato il follow-up per visita di studio insieme al numero e alla percentuale di soggetti che hanno completato con successo il test da sforzo per l'endpoint primario. Un totale di 53 soggetti sono tornati per il test da sforzo a 12 settimane, mentre 55 soggetti hanno completato la visita per il test da sforzo a 24 settimane. Per un (1) soggetto il test è stato ritenuto inadeguato a 12 settimane, mentre per 3 soggetti i test sono stati inadeguati a 24 settimane, lasciando 52 test valutabili a 12 settimane e 52 test valutabili a 24 settimane. Un soggetto si è ritirato dallo studio prima delle 24 settimane.

Tabella 2: Disposizione dei pazienti.

Variabile	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Sottoposti a screening	153
Arruolati / Sottoposti a impianto	60 (39,2%)
Per protocollo (PP)	59 (98,3%)
Deceduti ¹	0 (0,0%)
Ritirati ¹	1 (1,7%)
Visita a 12 settimane completata	59 (98,3%)
Test di tolleranza all'esercizio a 12 settimane completato	53 (88,3%)
Test di tolleranza all'esercizio a 12 settimane valutabile ²	52 (86,7%)
Visita a 24 settimane completata	59 (98,3%)
Test di tolleranza all'esercizio a 24 settimane completato	55 (91,7%)
Test di tolleranza all'esercizio a 24 settimane valutabile ²	52 (86,7%)

¹ Prima della visita a 24 settimane

3.3 Caratteristiche al basale

Le caratteristiche al basale dei soggetti dello studio FIX-HF-5C2 sono presentate in *Tabella4* insieme alle caratteristiche al basale dei gruppi dello studio FIX-HF-5C. Di primaria importanza sono i confronti tra il gruppo OPTIMIZER nello studio FIX-HF-5C2 e il gruppo di controllo dello studio FIX-HF-5C, in quanto questi gruppi

² Comprende solo soggetti con VO₂ di picco valido, come determinato dal core lab, alla visita indicata.

costituiscono i principali gruppi di confronto per le analisi di efficacia. A un livello nominale 0,05 di significato, i soggetti FIX-HF-5C2 erano più anziani ($66,3 \pm 8,9$ rispetto a $62,8 \pm 11,4$), avevano una minore prevalenza di diabete (30% rispetto a 48,8%), e un valore LVEDD inferiore ($57,7 \pm 6,8$ rispetto a $60,2 \pm 7,0$) rispetto ai soggetti del gruppo di controllo FIX-HF-5C. Anche se i soggetti FIX-HF-5C2 avevano un LVEDD più piccolo, statisticamente il LVEF tra i due gruppi (34,1 + 6,1 rispetto a 32,5 + 5,2%) non era significativamente diverso. Il VO₂ di picco sul test CPX al basale era simile tra i due gruppi, ma in media i soggetti FIX-HF-5C2 hanno sostenuto l'esercizio per un minuto intero più a lungo rispetto ai soggetti del gruppo di controllo FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 rispetto a 10,6 + 3,1 minuti). Tale differenza era statisticamente significativa (p < 0,04).

Coerentemente con lo scopo e il progetto dello studio, un numero significativamente maggiore di soggetti nello studio FIX-HF-5C2 presentava una fibrillazione atriale permanente al basale, come evidenziato dalla presenza di fibrillazione atriale sul tracciato dell'ECG al basale. Anche se non ha raggiunto la significatività statistica, c'era solo 1 soggetto NYHA di classe IV in FIX-HF-5C2 mentre 8 soggetti erano di classe IV NYHA in FIX-HF-5C. Questa differenza riflette la pratica clinica. Non è una limitazione normativa in quanto il protocollo è stato stabilito prima che le Indicazioni per l'uso fossero ristrette ai soggetti NYHA III e che i soggetti NYHA IV fossero ammessi allo studio FIX-HF-5C2. La chiara selezione della pratica clinica dei soggetti di classe III NYHA nello studio FIX-HF-5C2 conferma che il gruppo di classe funzionale NYHA III è il target appropriato per la terapia CCM. Tutte le altre caratteristiche erano simili tra i due gruppi.

L'uso al basale dei farmaci è presentato nella Tabella 5.

Tabella 4: Caratteristiche al basale: Popolazione ITT

	FIX-HF-5C2		FIX-H	F-5C	
Variabile	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Valore P ¹	Controllo	Valore P ¹
Età (anni)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Maschi	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Etnia (Bianchi)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Eziologia CHF (ischemica)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
IM precedente	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
CABG precedente	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
Sistema PM o ICD precedente	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
ICD precedente (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
PM precedente	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
Diabete	18 (30,0%)	38 (51,4%)	0,014	42 (48,8%)	0,027
Fibrillazione atriale permanente al basale	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
Anamnesi di aritmie atriali	34 (56,7%)	25 (33,8%)	0,009	35 (40,7%)	0,065
Flutter atriale	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	6 (7,0%)	0,761
Fibrillazione atriale	28 (46,7%)	20 (27,0%)	0,029	27 (31,4%)	0,082
PAC frequenti	3 (5,0%)	3 (4,1%)	1,000	1 (1,2%)	0,306
Altre anomalie atriali	2 (3,3%)	2 (2,7%)	1,000	3 (3,5%)	1,000
Anamnesi di aritmie ventricolari	17 (28,3%)	26 (35,1%)	0,459	28 (32,6%)	0,716
Fibrillazione ventricolare	5 (8,3%)	5 (6,8%)	0,752	8 (9,3%)	1,000
Tachicardia ventricolare	13 (21,7%)	19 (25,7%)	0,685	19 (22,1%)	1,000
PVC frequenti	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	7 (8,1%)	1,000
NYHA					
Classe III	59 (98,3%)	64 (86,5%)	0,023	78 (90,7%)	0,082
Classe IV	1 (1,7%)	10 (13,5%)	0,023	8 (9,3%)	0,082

¹Rispetto al gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER tramite il test esatto di Fishers per le variabili binarie e il test t a due campioni per le variabili continue.

Tabella 5: Farmaci al basale: Popolazione ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C						
Variabile	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Valore P ¹	Controllo	Valore P ¹			
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212			
ACE-inibitore	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			
Betabloccante	57 (95,0%)	72 (97,3%)	0,656	82 (95,3%)	1,000			
Diuretico	44 (73,3%)	57 (77,0%)	0,689	67 (77,9%)	0,558			
Diuretico secondario	5 (8,3%)	6 (8,1%)	1,000	8 (9,3%)	1,000			
Ivabradina	3 (5,0%)	2 (2,7%)	0,656	4 (4,7%)	1,000			
Digossina	4 (6,7%)	10 (13,5%)	0,260	8 (9,3%)	0,762			
Inibitore di aldosterone	25 (41,7%)	26 (35,1%)	0,477	33 (38,4%)	0,733			
Idralazina	3 (5,0%)	5 (6,8%)	0,731	10 (11,6%)	0,240			
Nitrati	11 (18,3%)	18 (24,3%)	0,527	26 (30,2%)	0,124			
Antagonista competitivo del calcio	6 (10,0%)	9 (12,2%)	0,787	8 (9,3%)	1,000			
Antiaritmico	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013			
Antipiastrinico	41 (68,3%)	54 (73,0%)	0,572	59 (68,6%)	1,000			
Anticoagulante	27 (45,0%)	19 (25,7%)	0,028	18 (20,9%)	0,003			

¹Rispetto al gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER tramite il test esatto di Fishers.

I farmaci al basale per l'insufficienza cardiaca sono riassunti in *Tabella5*. Le uniche differenze significative sono state un maggiore uso di ARNi, antiaritmici e anticoagulanti nei soggetti FIX-HF-5C2. Il maggiore uso dell'ARNi riflette il fatto che sono stati introdotti verso la fine dello studio FIX-HF-5C. Il maggiore uso di antiaritmici e anticoagulanti rappresenta probabilmente l'inclusione di pazienti con fibrillazione atriale; questi pazienti sono stati esclusi nello studio FIX-HF-5C. La *Tabella 6* scompone l'uso di farmaci antiaritmici negli studi FIX-HF-5C2 e FIX-HF-5C per il confronto.

Tabella 6: Farmaci antiaritmici al basale

	FIX-HF-5C2	FIX	-HF-5C
Variabile	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Controllo
Antiaritmico	19 (31,7%)	14 (18,9%)	12 (14,0%)
Amiodarone	12 (20,0%)	11 (14,9%)	6 (7,0%)
Sotalolo	5 (8,3%)	3 (4,1%)	2 (2,3%)
Mexiletina	1 (1,7%)	0	3 (3,5%)
Dofetilide	1 (1,7%)	0	1 (1,2%)

3.5 Endpoint di efficacia primaria

a. Analisi Bayesiana

Un modello Bayesiano a misure ripetute è stato utilizzato per stimare le differenze di gruppo nel VO₂ di picco medio a 24 settimane dal basale nei pazienti con dispositivo FIX-HF-5C2 rispetto ai pazienti con controllo FIX-HF-5C, con il 30% di informazioni riutilizzate (70% di riduzione della ponderazione) dalla differenza di gruppo corrispondente osservata nei dati del sottogruppo FIX-HF-5.

Nel gruppo dei dispositivi FIX-HF-5C2, 55 dei 60 pazienti hanno fornito almeno una misurazione del valore di VO₂ di picco post-basale e 52 pazienti hanno fornito misurazioni di VO₂ di picco a 24 settimane. Non vi sono stati decessi nei soggetti FIX-HF-5C2 nel periodo di valutazione di 24 settimane, e non vi sono state osservazioni mancanti a causa di ricoveri per insufficienza cardiaca. Tuttavia, i pazienti del gruppo di controllo FIX-HF-5C per cui mancano le osservazioni di VO₂ di picco a causa della decesso sono imputati come zeri secondo il protocollo FIX-HF-5C. Vi sono in totale 146 pazienti e 397 osservazioni di VO₂ di picco non mancanti nel dispositivo combinato FIX-HF-5C2 e nei gruppi di controllo FIX-HF-5C per questa analisi.

Le Tabelle 7 e 8 forniscono i risultati delle analisi Bayesiane, mentre le Figure 1 e 2 mostrano graficamente i risultati di VO2 di picco.

Tabella 7: Numero di osservazioni, media, DS di VO2 di picco per gruppo e tempo

	Nobs (osservati)		Nobs (mancanti)		Significato		Deviazione standard	
	Controllo	Dispositivo	Controllo	Dispositivo	Controllo	Dispositivo	Controllo	Dispositivo
Al basale	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 settimane	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 settimane	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tabella 8: Risultati dell'analisi primaria Bayesiana (con riutilizzo)

		Riutilizzo (Bayes)					
Tempo	TmtDiff	LL	UL	SE	P(Superiore)		
12 settimane	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999		
24 settimane	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000		

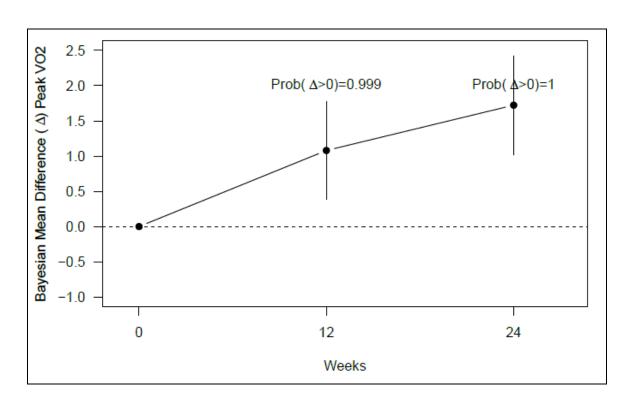


Figura 1: Differenza media di trattamento secondo il modello Bayesiano (Δ) del VO_2 di picco per tempo

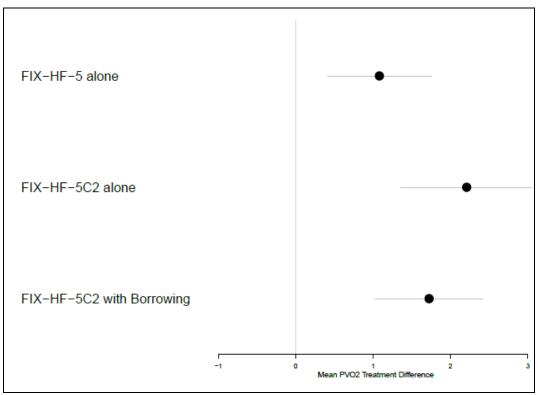


Figura 2: Differenza di trattamento media PVO2 di 24 settimane modellata per studio

La probabilità posteriore Bayesiana che Δ_3 sia maggiore di 0 (il che indica la superiorità del dispositivo FIX-HF-5C2 rispetto al controllo FIX-HF-5C) è 1. Poiché questo supera lo 0,975, l'ipotesi nulla viene respinta e si rivendica la superiorità rispetto all'endpoint primario.

b. Analisi dei più frequenti

L'analisi Bayesiana indica che il gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER ha avuto un aumento superiore del picco di VO₂ rispetto al gruppo di controllo FIX-HF-5C con una probabilità posteriore che supera lo 0,975 richiesto per la significatività statistica.

Un'analisi di supporto non Bayesiana di VO₂ di picco appare in *Tabella 9* (sintesi generali).

Undici (11) soggetti mancavano di risultati valutabili di VO₂ di picco alle settimane 12 o 24. In entrambe le visite mancavano cinque (5) soggetti.

Non vi sono stati decessi o mancanze di dati dovuti a ricoveri per insufficienza cardiaca, quindi non vi sono state imputazioni di zeri o di valori minimi nei dati FIX-HF-5C2. I risultati degli studi precedenti sono presentati a scopo comparativo, comprese le differenze tra gli attuali risultati di OPTIMIZER e i risultati dello studio FIX-HF-5C. Il VO₂ di picco è stato significativamente

aumentato sia a 12 che a 24 settimane nel gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER e il cambiamento rispetto al basale è stato significativamente diverso dal gruppo di controllo nello studio FIX-HF-5C. Ciò è stato confermato nei risultati più frequenti del modello misto rispetto al controllo dello studio FIX-HF-5C.

In totale, abbiamo osservato un miglioramento del VO₂ di picco per i soggetti del dispositivo nello studio FIX-HF-5C2 che non dipendeva da una diminuzione del VO₂ per il gruppo di controllo.

Tabella 9: Sintesi dell'efficacia: Popolazione ITT

		FIX-HF-5C2		FIX-	HF-5C	
Variabile		OPTIMIZER	OPTIMIZER	Differenza ¹	Controllo	Differenza ¹
VO ₂ di picco (mL/kg/min)						
Al basale	Media±DS (n)	15,0 ± 2,9 (60)	15,5 ± 2,6 (73)	$-0,48 \pm 2,76$	15,4 ± 2,8 (86)	-0.36 ± 2.87
	(min, max)	(9,8, 19,9)	(9,8, 19,7)		(9,1, 19,9)	
	[IC 95%]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[-1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[-1,31, 0,60]
	Valore P ²			0,317		0,462
12 settimane	Media±DS (n)	16,0 ± 3,3 (52)	15,6 ± 3,2 (67)	$0,43 \pm 3,25$	15,2 ± 3,1 (70)	$0,80 \pm 3,20$
	(min, max)	(10,2, 22,2)	(9,0, 23,3)		(8,5, 21,9)	
	[IC 95%]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[-0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[-0,36, 1,96]
	Valore P ²			0,478		0,174
Cambiamento rispetto al basale a 12 settimane	Media±DS (n)	0,77 ± 1,64 (52)	0,10 ± 2,34 (67)	$0,67 \pm 2,06$	-0,35 ± 2,11 (70)	1,13 ± 1,92
	(min, max)	(-5,30, 4,60)	(-7,35, 5,95)		(-6,10, 4,80)	
	[IC 95%]	[0,32, 1,23]	[-0,47, 0,67]	[-0,09, 1,42]	[-0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	Valore P ²	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 settimane	Media±DS (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,5 ± 3,5 (66)	$0,73 \pm 3,33$	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	(min, max)	(10,2, 23,9)	(8,9, 23,2)		(8,8, 22,7)	
	[IC 95%]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	Valore P ²			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2		FIX-	HF-5C	
Variabile		OPTIMIZER	OPTIMIZER Differenza ¹		Controllo	Differenza ¹
Cambiamento rispetto al basale a 24 settimane	Media±DS (n)	$1,13 \pm 1,50 (52)$	-0.027 ± 2.745 (66)	$1,15 \pm 2,28$	-0.50 ± 2.36 (70)	$1,63 \pm 2,04$
	(min, max)	(-2,60, 4,20)	(-7,30, 5,90)		(-6,85, 4,90)	
	[IC 95%]	[0,71, 1,54]	[-0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[-1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	Valore P ²	< 0,001	0,938	0,007	0,078	< 0,001

¹ Rispetto al gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER.

3.6 Analisi dell'efficacia secondaria

Poiché l'endpoint primario è stato raggiunto, è stato possibile testare formalmente l'endpoint secondario dell'erogazione totale di CCM. L'erogazione totale di CCM è presentata in *Tabella 10* per le popolazioni IP. I risultati sono presentati per tutti i dati disponibili e per l'approccio dell'imputazione multipla come descritto in precedenza. Anche se l'impianto è stato eseguito per tutti i soggetti in FIX-HF-5C2, 1 soggetto del gruppo FIX-HF-5C OPTIMIZER è morto prima dell'inizio dello studio e in altri 5 soggetti l'impianto non è stato eseguito, quindi la popolazione IP differisce per lo studio FIX-HF-5C utilizzato come confronto. Come è possibile vedere in *Tabella 1*, per tutti i dati disponibili e i dati imputati, l'erogazione totale CCM a 24 settimane è equivalente tra i gruppi OPTIMIZER degli studi FIX-HF-5C2 e FIX-HF-5C, poiché l'intervallo di confidenza del 95% della differenza tra i 2 gruppi si trova interamente all'interno dell'intervallo definito da (Θ_L,Θ_U) .

²I valori sono confrontati con il basale utilizzando il test t accoppiato e le differenze sono confrontate utilizzando il test t a due campioni senza tenere conto di altri punti temporali.

Tabella 10: Efficacia secondaria - Interrogazione OPTIMIZER: Popolazione IP

		FIX-HF-5C2	FIX-H	IF-5C	FIX-HF-5C2 Bsl AFIB permanente
Variabile		OPTIMIZER (N=60)	OPTIMIZER (N=60)	Differenza ¹	OPTIMIZER (N=9)
Erogazione totale CCM					
24 settimane	Media±DS (n)	$19892 \pm 3472 (59)$	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(min, max)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[IC 95%]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[-1228, 1847]	[16515, 22952]
	Valore P ²			0,691	
	(TetaL, TetaU)			(-2448, 2448)	
Erogazione totale CCM (IMPUTATA)					
24 settimane	Media±SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(min, max)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[IC 95%]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[-1256, 1813]	
	Valore P ²			0,722	
	(TetaL, TetaU)			(-2452, 2452)	
¹ La bioequivalenza è concessa se l'int dell'intervallo (TetaL, TetaU). ² Valore P per la media del test t a due		•	ifferenza, è completamente	contenuto all'interno	

3.7 Endpoint primario di sicurezza

L'endpoint primario di sicurezza era l'endpoint composito della percentuale di soggetti del gruppo OPTIMIZER che hanno sperimentato una complicanza legata al dispositivo OPTIMIZER o alla procedura OPTIMIZER durante il periodo di follow-up di 24 settimane, come stabilito da un comitato indipendente di valutazione degli eventi (EAC). L'EAC ha esaminato tutte le segnalazioni di eventi avversi gravi (SAE), ha confermato la classificazione di "gravi" e ha valutato la relazione dell'evento con il dispositivo o la procedura del sistema OPTIMIZER. I SAE che l'EAC ha definitivamente stabilito essere legati al sistema OPTIMIZER o alla procedura OPTIMIZER sono stati considerati una complicanza.

È stata osservata solo 1 complicanza nei soggetti FIX-HF-5C2. Questa si è verificata in un soggetto che aveva un ematoma minore presso il sito di impianto di OPTIMIZER IPG e che è stato trattenuto in ospedale per la notte per l'osservazione dopo l'impianto del dispositivo. L'ematoma si è risolto senza trattamento, e non vi sono state ulteriori complicanze in questo caso. L'EAC ha valutato l'evento come una complicanza legata alla procedura per tener conto del prolungamento della degenza ospedaliera dell'indice di un giorno supplementare per l'osservazione. Non è stato riportato alcun SAE relativo al dispositivo OPTIMIZER nei soggetti con dispositivo a 2 elettrodi.

Così, il tasso di complicanze nel gruppo ITT dello studio FIX-HF-5C2 è stato dell'1,7% (1/60) con IC esatto del 95% (0,0%, 8,9%). Come è possibile vedere in *Tabella11*, il tasso di complicanze nello studio FIX-HF-5C2 è stato nominalmente più basso rispetto allo studio precedente, anche se non statisticamente significativo. La piccola dimensione del campione per lo studio FIX-HF-5C2 rende difficile mostrare una differenza statistica in punti percentuali. Tuttavia, la differenza assoluta tra il tasso di complicanze per lo studio FIX-HF-5C2 (1,7%) e lo studio FIX-HF-5C (10,3%) è clinicamente rilevante.

Possiamo quindi concludere che l'endpoint primario di sicurezza dello studio FIX-HF-5C2 è stato raggiunto e che la somministrazione di CCM attraverso un dispositivo a 2 elettrodi è altrettanto sicura quanto la somministrazione di una terapia CCM attraverso un dispositivo a 3 elettrodi. Questi risultati possono essere in parte dovuti alla riduzione del numero di elettrodi impiantati con il dispositivo a 2 elettrodi e alla riduzione del volume totale di elettrodi introdotti nella vascolarizzazione venosa.

Tabella 11: Sicurezza: Popolazione ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF	-5C
		OPTIMIZER a 2	OPTIMIZER a	
Variabile		elettrodi	3 elettrodi	Valore P ¹
Sicurezza primaria				
Complicanza legata al dispositivo o alla procedura OPTIMIZER a 24 settimane	n(%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[IC 95%]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Sicurezza secondaria				
SAE in PVC o VT	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PVC	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
VT	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

¹Rispetto al gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER tramite il test esatto di Fishers.

3.8 Eventi avversi

Tutti gli eventi avversi non gravi segnalati dal sito e gli eventi avversi gravi valutati dalla data di inizio dello studio a 24 settimane; sono tabulati in *Tabella 12* e *Tabella 13* nella popolazione ITT. Viene indicato il numero totale di eventi e il numero e la percentuale di soggetti che hanno almeno un evento del tipo elencato. I tassi di evento erano simili a quelli visti sia in FIX-HF-5C OPTIMIZER che nei gruppi di controllo. A un livello di significatività nominale di 0,05, la percentuale di soggetti che avevano avuto un grave malfunzionamento del sistema OPTIMIZER nello studio FIX-HF-5C2 era minore rispetto allo studio precedente (p=0,03).

^{*} I valori sono il numero e la percentuale di soggetti. I soggetti sono contati una sola volta all'interno di ogni categoria.

Tabella 12: Eventi avversi gravi valutati, giorno 0-168: Popolazione ITT

		IX-HF-5C2 PTIMIZER	F	IX-HF-5C OPTIM	IIZER		Controllo FIX-HI	F-5C
Variabile	N. di eventi	Soggetti ²	N. di eventi	Soggetti	Valore P ¹	N. di eventi	Soggetti	Valore P ¹
Tutti	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%)	
Medicina generale	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%)	
Aritmia	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%)	
Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	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%)	
Cardiopolmonare generale	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%)	
Sanguinamento	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%)	
Neurologia	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%)	
Tromboembolia	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%)	
Infezione locale	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%)	
Sepsi	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%)	
Malfunzionamento del sistema ICD o del pacemaker	1	1 (1,7%)	2	2 (2,7%)	1,000	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,3%, 9,4%)			(0,0%, 4,2%)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			Controllo FIX-HF-5C		
	N. di	N. di				N. di		
Variabile	eventi	Soggetti ²	eventi	Soggetti	Valore P ¹	eventi	Soggetti	Valore P ¹
Malfunzionamento del sistema	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	
OPTIMIZER								
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Nome del programma: AE.sas

¹Rispetto al gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER tramite il test esatto di Fishers.

²Numero e percentuale di soggetti. I soggetti sono contati una sola volta all'interno di ogni categoria.

Tabella 13: Eventi avversi non gravi, giorno 0-168: Popolazione ITT

		IX-HF-5C2 PTIMIZER	F	FIX-HF-5C OPTIMIZER			Controllo FIX-HF-5C		
Variabile	N. di eventi	Soggetti ²	N. di eventi	Soggetti	Valore P ¹	N. di eventi	Soggetti	Valore P ¹	
Tutti	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%)		
Medicina generale	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%)		
Aritmia	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%)		
Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	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%)		
Cardiopolmonare generale	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%)		
Sanguinamento	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%)		
Neurologia	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%)		
Tromboembolia	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%)		
Infezione locale	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%)		
Sepsi	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			Controllo FIX-HF-5C		
Variabile	N. di eventi	Soggetti ²	N. di eventi	Soggetti	Valore P ¹	N. di eventi	Soggetti	Valore P ¹
Malfunzionamento del sistema ICD o del pacemaker	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Malfunzionamento del sistema OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	3	2 (2,7%)	0,502		-	
		(0,0%, 6,0%)		(0,3%, 9,4%)				

Nome del programma: AE.sas

¹Rispetto al gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER tramite il test esatto di Fishers.

²Numero e percentuale di soggetti. I soggetti sono contati una sola volta all'interno di ogni categoria.

L'incidenza di eventi avversi non gravi complessivi è stata significativamente più alta nella coorte di soggetti OPTIMIZER dello studio FIX-HF-5C2 rispetto al gruppo di controllo dello studio FIX-HF-5C. Non era significativamente maggiore dell'incidenza su eventi avversi non gravi nel gruppo OPTIMIZER per lo studio FIX-HF-5C. Il tasso più alto tra i soggetti FIX-HF-5C2 OPTIMIZER e i soggetti del gruppo di controllo per FIX-HF-5C può essere attribuito a differenze negli eventi di medicina generale e a infezione localizzata. Gli eventi di medicina generale includono una vasta gamma di eventi avversi, da quelli come il mal di gola a eventi più gravi come la colelitiasi. Clinicamente è difficile interpretare il significato di eventuali differenze negli eventi di medicina generale. Solo 1 delle 5 infezioni localizzate non gravi era legata al dispositivo (tasca IPG). Il punto importante è che il tasso di infezione localizzata non era elevato all'inizio e non era significativamente diverso tra i soggetti OPTIMIZER per lo studio FIX-HF-5C2 e i soggetti OPTIMIZER per lo studio FIX-HF-5C2.

4.0 Discussione

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint di efficacia primaria basato sull'analisi Bayesiana presentata che è stata supportata da analisi dei più frequenti. Per quanto riguarda la sicurezza, non vi sono state complicanze legate al dispositivo e solo 1 complicanza legata alla procedura (< 2%). Questo è stato significativamente inferiore al tasso osservato nello studio sul dispositivo a 3 elettrodi FIX-HF-5C. Non vi erano prove di una differenza tra i gruppi di studio rispetto agli eventi avversi o agli eventi avversi gravi, anche se il gruppo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER sembrava avere un tasso inferiore di eventi gravi legati al sistema OPTIMIZER rispetto a quanto visto in precedenza.

È possibile quindi concludere che lo studio FIX-HF-5C2 ha soddisfatto i suoi endpoint predefiniti e che la configurazione a 2 elettrodi di OPTIMIZER Smart è sicura ed efficace almeno quanto la configurazione a 3 elettrodi di OPTIMIZER Smart approvata dalla FDA in P180036.

Il VO₂ di picco è migliorato maggiormente nei pazienti OPTIMIZER del presente studio FIX-HF-5C2 rispetto al precedente gruppo di controllo dello studio FIX-HF-5C sia per le analisi statistiche Bayesiane che per quelle dei più frequenti.

5.0 Rischio-Beneficio

I benefici della configurazione a 2 elettrodi di OPTIMIZER Smart sono un miglioramento del VO₂ di picco, un migliore stato funzionale, come evidenziato dai miglioramenti nella classe funzionale NYHA, e una ridotta incidenza di complicanze procedurali rispetto alla configurazione a 3 elettrodi di OPTIMIZER Smart (studio FIX-HF-5C). I rischi associati al sistema OPTIMIZER Smart sono simili a quelli associati agli ICD e ai pacemaker, che sono ben documentati in letteratura. Nello studio FIX-HF-5C2, la complicanza principale segnalata è stata lo spostamento degli elettrodi. Nello studio FIX-HF-5C2 non sono stati segnalati spostamenti di elettrodi. È quindi evidente che i potenziali benefici della configurazione a 2 elettrodi di OPTIMIZER Smart superano i potenziali rischi.

6.0 Conclusioni

Sulla base dei risultati dello studio FIX-HF-5C2 qui descritto, concludiamo quanto segue:

- 1. La configurazione a 2 elettrodi del sistema OPTIMIZER Smart è sicura ed efficace per l'erogazione della terapia CCM in pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca di classe III NYHA.
- 2. La tolleranza all'esercizio, come evidenziato dal miglioramento del VO₂ di picco, è migliorata dalla terapia CCM erogata dalla configurazione a 2 elettrodi del sistema OPTIMIZER Smart.
- 3. L'erogazione della terapia CCM con il sistema a 2 elettrodi è clinicamente efficace e uguale all'erogazione con il dispositivo a 3 elettrodi.
- 4. I tassi di complicanze sono più bassi con il dispositivo a 2 elettrodi, probabilmente a causa della riduzione del numero di elettrodi impiantati.
- 5. Il profilo degli eventi avversi gravi per il dispositivo a 2 elettrodi non è significativamente diverso da quello del dispositivo a 3 elettrodi.

Bibliografia:

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. Studio del Registro CCM

Sommario

Titolo: La modulazione della contrattilità cardiaca migliora la sopravvivenza a lungo termine e i ricoveri in caso di insufficienza cardiaca con una ridotta frazione di eiezione.

OBIETTIVI:

La modulazione della contrattilità cardiaca (CCM) migliora i sintomi e la tolleranza all'esercizio fisico e riduce i ricoveri per insufficienza cardiaca (HF) oltre i 6 mesi di follow-up in pazienti con sintomi di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA), QRS < 130 ms e 25% ≤ frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) ≤ 45% (studio FIX-HF-5C). L'attuale studio di registro prospettico (CCM-REG) mirava a valutare l'impatto a lungo termine della CCM sui ricoveri e sulla mortalità nell'esperienza reale in questa stessa popolazione.

METODI E RISULTATI:

Sono stati inclusi un totale di 140 pazienti con 25% ≤ LVEF ≤ 45% che ricevono una terapia CCM (CCM-REG25-45) per indicazioni cliniche. I ricoveri cardiovascolari e per HF, il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) e la classe NYHA sono stati valutati nell'arco di 2 anni. La mortalità è stata monitorata per 3 anni e confrontata con le previsioni del Seattle Heart Failure Model (SHFM). È stata eseguita

un'analisi separata su pazienti con $35\% \le LVEF \le 45\%$ (CCM-REG35-45) e $25\% \le LVEF < 35\%$ (CCM-REG25-34). I ricoveri sono diminuiti del 75% (da 1,2/paziente-anno l'anno precedente a 0,35/paziente-anno durante i 2 anni successivi a CCM, P < 0,0001) in CCM-REG25-45 e di un valore simile in CCM-REG35-45 (P < 0,0001) e in CCM-REG25-34. MLHFQ e la classe NYHA sono migliorati in tutte e tre le coorti, con progressivi miglioramenti nel tempo (P < 0,002). La sopravvivenza a tre anni in CCM-REG25-45 (82,8%) e CCM-REG24-34 (79,4%) è stata simile a quella prevista da SHFM (76,7%, P = 0,16; 78,0%, P = 0,81, rispettivamente) ed è stata migliore di quanto previsto in CCM-REG35-45 (88,0% rispetto a 74,7%, P = 0,046).

CONCLUSIONE:

Nell'esperienza reale, la CCM produce risultati simili a quelli degli studi precedenti in soggetti con $25\% \le LVEF \le 45\%$ e QRS < 130 ms; i ricoveri cardiovascolari e per HF sono ridotti e MLHFQ e la classe NYHA sono migliorati. La mortalità complessiva è stata paragonabile a quella prevista dall'SHFM, ma è stata inferiore a quella prevista nei pazienti con $35\% \le LVEF \le 45\%$.

PAROLE CHIAVE:

Ricoveri; Frazione di eiezione ventricolare sinistra; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; Sopravvivenza

Bibliografia:

Anker, S. D., Borggrefe, M., Neuser, H., Ohlow, M. A., Röger, S., Goette, A., ... Hasenfuss, G. (2019). La modulazione della contrattilità cardiaca migliora la sopravvivenza a lungo termine e i ricoveri in caso di insufficienza cardiaca con una frazione di eiezione ridotta. *European Journal of Heart Failure*, 21(9), 1103–1113. doi: 10.1002/ejhf.1374