

Marco Marchetti,^{1,2} Carmen Furno,¹ Lorenzo Leogrande¹

¹Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

²Responsabile Laboratorio HTA SIFO

Report di Valutazione di Dispositivi Medici: Sistema di Navigazione Non Fluoroscopica e Mappaggio Cardiaco ad Alta Intensità Rhythmia

LA RICHIESTA

L'Unità Operativa di Aritmologia ha richiesto l'introduzione nelle pratiche assistenziali del sistema di navigazione non fluoroscopica e mappaggio cardiaco ad alta intensità Rhythmia (Boston Scientific), da utilizzare durante trattamenti di ablazione della tachicardia ventricolare e in alcuni casi di tachicardie atriali (Figura 1).

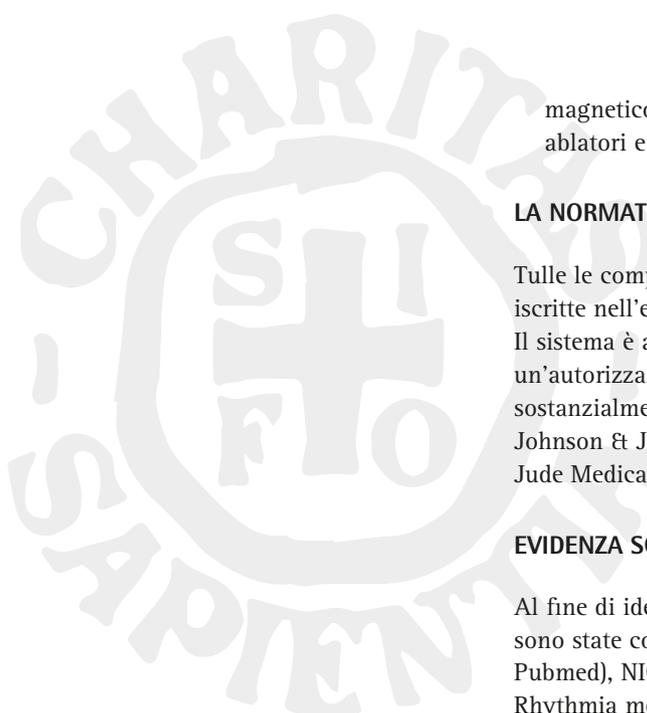
Il sistema è, secondo i richiedenti, innovativo rispetto ai sistemi disponibili, ovvero il sistema Elettro-Anatomico Carto (Biosense Webster - Johnson & Johnson Medical) e il NavX (St. Jude Medical), poiché riesce a creare mappe tridimensionali in tempi più rapidi (10 min. vs 30-40 min.) e con maggiore accuratezza, consentendo di effettuare inoltre mappe per i potenziali lenti durante l'ablazione della fibrillazione atriale. Tali vantaggi potrebbero tradursi in una minimizzazione delle complicanze e una riduzione delle recidive.

IL DISPOSITIVO E LA PROCEDURA

Il mappaggio cardiaco durante un esame elettrofisiologico identifica le distribuzioni temporali e spaziali dei potenziali elettrici generati dal miocardio durante ritmi normali e patologici. Questo processo descrive la sequenza di attivazione dal suo inizio al suo completamento all'interno di una regione d'interesse, con l'obiettivo principale di chiarire il meccanismo di un'aritmia in corso e pianificare l'eventuale ablazione di punti cruciali nella "geografia" dell'aritmia.

Il sistema è costituito da diversi elementi:

- Catetere mappante ad alta risoluzione IntellaMap Orion: ha la struttura di un catetere basket con 64 elettrodi (Figura 2).
- Workstation: acquisisce ed elabora i dati provenienti dal modulo di elaborazione segnali durante le procedure di elettrofisiologia che prevedono il mappaggio cardiaco.
- Modulo elaborazione segnali: accetta in ingresso i segnali intracardiaci provenienti dai cateteri diagnostici e/ablatori, e dagli elettrodi di superficie utilizzati durante le procedure di elettrofisiologia.
- Generatore di campo magnetico: posizionato sotto il tavolo operatorio, genera un campo magnetico che consente la localizzazione spaziale del catetere IntellaMap Orion.
- Patch dorsale per riferimento di selezione: è collocato con un adesivo sulla schiena del paziente, in corrispondenza dell'ombra cardiaca ed ha la doppia funzione di evidenziare gli spostamenti del paziente rispetto al campo



magnetico, supportare il campo elettrico per la visualizzazione dei cateteri ablatori e diagnostici convenzionali sprovvisti di sensori magnetici.

LA NORMATIVA

Tutte le componenti del dispositivo sono dotate di marchio CE e regolarmente iscritte nell’elenco dei dispositivi medici del Ministero della Salute dal 2014. Il sistema è autorizzato in USA alla commercializzazione dal 2013 con un’autorizzazione 510K di sostanziale equivalenza (K13 0750). I dispositivi sostanzialmente equivalenti al Rhythmia sono il Carto (Biosense Webster - Johnson & Johnson Medical) e l’EnSite Velocity Cardiac Mapping System (St. Jude Medical).

EVIDENZA SCIENTIFICA

Al fine di identificare studi sulla sicurezza e sull’efficacia del sistema in esame sono state consultate le banche dati MEDLINE (attraverso il motore di ricerca Pubmed), NICE, DARE e clinicaltrials.gov, utilizzando come parole chiave Rhythmia medical mapping system, mapping, catheter, cardiac tachyarrhythmias. Per la sicurezza e l’accuratezza diagnostica del sistema richiesto sono stati considerati i seguenti quesiti di studio da cui è stata determinata la strategia di ricerca: (i) rispetto all’attuale standard di mappaggio l’utilizzo del sistema è associato a eventi avversi maggiori sia di natura cardiovascolare sia cerebrovascolare?; (ii) qual è la frequenza di eventi avversi gravi?; (iii) quali sono gli eventi avversi più gravi?; (iv) quali sono le performance associate al sistema Rhythmia?

La Tabella 1 sintetizza i risultati della ricerca:

Tabella 1. Studi identificati

Database	Numero di studi identificati
PUBMED	6
NICE e National Guideline Clearinghouse	0
DARE	0
Clinicaltrials.gov	1



Figura 1. Il sistema Rhythmia

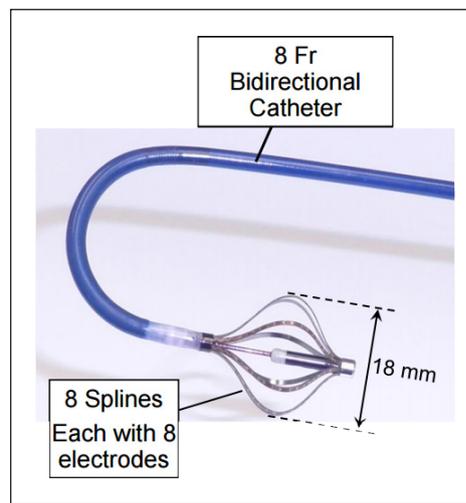


Figura 2. Catetere IntellaMap Orion

Gli studi identificati sono stati selezionati per una successiva analisi approfondita attraverso la lettura dei titoli e degli *abstract*. Delle pubblicazioni ritenute pertinenti alla ricerca è stato valutato il testo integrale, al fine di ultimarne la selezione, applicando i criteri presentati in Tabella 2.

Tabella 2. Criteri di selezione

Popolazione	Pazienti con tachicardia ventricolare e atriale da sottoporre a procedura di ablazione a radiofrequenza
Intervento	Creazione di mappe elettroanatomiche con sistema Rhythmia precedentemente all'ablazione con RF
Confronto	Creazione di mappe elettroanatomiche con sistemi alternativi al Rhythmia (Carto e NavX)
Outcome	Assenza di complicazioni legate all'uso del sistema e accuratezza nella creazione di mappe elettroanatomiche

Gli studi sono stati esclusi se non rispondenti ai criteri d'inclusione, se inclusi in revisioni o metanalisi selezionate, se duplicati identificati da più fonti diverse, se report di pochi casi.

Dopo aver letto titoli e *abstract*, due studi sono stati effettivamente selezionati. Il livello di evidenza media degli studi selezionati è molto basso, tale livello corrisponde ad evidenza derivante da studi osservazionali con limitazioni. Nel caso di un livello di evidenza molto basso vi è incertezza sull'esito clinico dell'intervento. Il livello di evidenza riportato nel presente documento esprime un giudizio medio dell'autore. Il giudizio di qualità su ciascuno studio segue i criteri del metodo GRADE (disegno degli studi, qualità degli studi riproducibilità/consistenza degli studi chiarezza degli obiettivi/applicabilità) (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati della ricerca

Studi che soddisfano la strategia di ricerca	6
Studi effettivamente selezionati	2
Tipo di studi	2 report di casi
Livello di evidenza	Molto basso

Il sistema Rhythmia è stato ampiamente sperimentato su animali, ma le sperimentazioni su pazienti sono ancora a livello iniziale. Vi sono varie pubblicazioni sull'uso del sistema in un solo caso. Due gruppi di sperimentatori, uno dell'Università di Harvard presso il dipartimento di medicina cardiovascolare dell'ospedale Beth Israel di Boston (Anter 2015) e l'altro presso il dipartimento di elettrofisiologia dell'ospedale di Leipzig (Bollman 2016), hanno valutato le performance del sistema rispettivamente in 12 e 23 pazienti. Lo studio Americano ha confrontato le performance del Rhythmia con il catetere circolare Lasso in pazienti con FA persistente o parossistica, sottoposti a isolamento delle vene polmonari, riscontrando che la registrazione elettrica al livello della giunzione della vena atrio-polmonare sinistra erano simili al baseline prima dell'ablazione, ma significativamente differenti dopo la procedura di ablazione. Il sistema Rhythmia ha consentito di osservare lacune nella linea di ablazione e isolamento incompleto della vena polmonare, oltre a una registrazione più accurata dei potenziali simili a quelli delle vene polmonari "pulmonary veinlike" che identificano potenziali provenienti dalle strutture vicine. Clinicamente il catetere basket potrebbe evitare un'ablazione eccessiva.

Il gruppo tedesco ha sperimentato la fattibilità e la sicurezza del nuovo sistema di mappaggio su 23 pazienti con FA e tachicardia ventricolare. I risultati ottenuti indicano che il sistema consenta di generare mappe di circa 2.000 elettrogrammi in pochi minuti e di identificare le varie aritmie del ritmo atriale. Non sono però disponibili studi robusti sull'effettiva validità del sistema. Inoltre non sono stati ancora pubblicati i dati di uno studio registrato condotto in Canada, concluso a luglio del 2015 sulla fattibilità e sicurezza del sistema.

Sintesi narrativa degli studi inclusi

Lo studio di Anter (2015) ha valutato la fattibilità dell'uso del sistema Rhythmia in 12 pazienti da sottoporre a isolamento delle vene polmonari, confrontando i dati emersi con i dati rilevati dal sistema Carto (Biosense Webster), simultaneamente a livello della congiunzione tra atrio sinistro e vena polmonare (LA-PV) al baseline e dopo la procedura d'isolamento della vena polmonare. Gli sperimentatori hanno evidenziato una concordanza del 91%, mentre dopo l'isolamento delle vene polmonari, la concordanza tra i cateteri è stata del 68%. La discordanza poteva essere spiegata da maggiori registrazioni eseguite dal catetere basket Orion rispetto al sistema Carto. In 9 su 13 PV (69%), i potenziali registrati provenivano effettivamente dalla vena polmonare, in 4 (31%) questi potenziali erano originati da strutture vicine e determinavano una sottostima dell'isolamento delle vene polmonari.

Lo studio di Bollmann (2016) si propone di valutare la fattibilità clinica e la precisione della mappatura elettroanatomica effettuata con Rhythmia in varie forme di aritmia che interessano l'atrio destro (RA). Sono state generate mappe elettroanatomiche della RA in 23 pazienti. Il tempo di acquisizione mediano è stato 6:43 minuti (0: 39-23: 05 minuti) con tempi più brevi per le mappe parziali (4.03 ± 4.13 minuti) rispetto alle mappe complete ($9,41 \pm 4,92$ minuti). Durante il mappaggio sono stati annotati automaticamente senza correzione manuali 3.236 (710-16,306) dati.

SISTEMI ALTERNATIVI

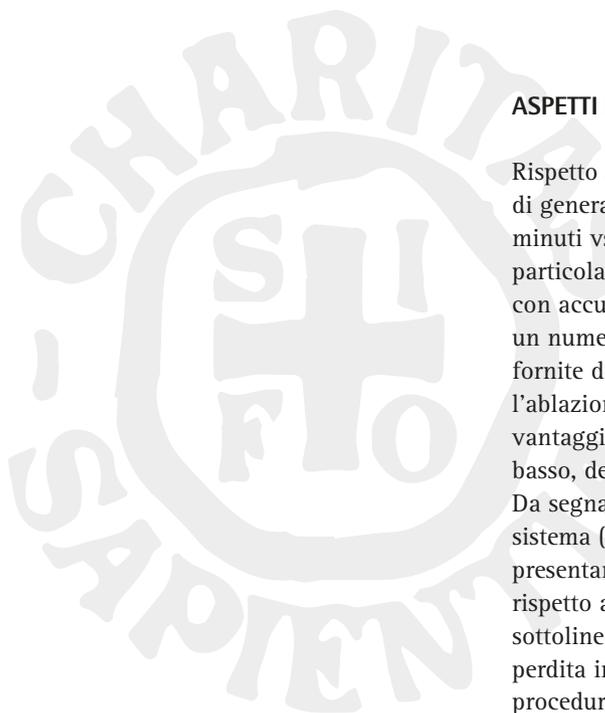
Sono disponibili sul mercato due sistemi di mappaggio alternativi al Rhythmia, il sistema Carto (Biosense Webster) e il sistema NavX (St Jude), entrambi disponibili presso il Policlinico Gemelli.

INFORMAZIONI DI SICUREZZA

Al fine di verificare l'esistenza e la tipologia di eventi avversi correlati all'utilizzo dei sistemi in esame nella pratica clinica, sono stati interrogati i principali database che riportano *alert* di sicurezza: MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - UK), MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience -USA), Ministero della Salute (Italia). La ricerca ha prodotto i seguenti risultati (Tabella 4).

Tabella 4. Risultati della ricerca sui database di sicurezza

Sistema Richiesto	Produttore	Ministero della Salute	MAUDE	MHRA
IntellaMap Orion	Boston Scientific	0	1	0
Rhythmia mapping system	Boston Scientific	0	0	0



ASPETTI ECONOMICI ED ORGANIZZATIVI

Rispetto ai sistemi già disponibili il sistema richiesto consente in linea teorica, di generare mappe elettro-anatomiche ad alta densità, in tempi molto rapidi (10 minuti vs 60 minuti) abbattendo di conseguenza i tempi procedurali. Inoltre il particolare design del catetere diagnostico basket, catetere permette di individuare con accuratezza particolari di dimensioni microscopiche e di raccogliere un numero molto elevato di dati (diecine di migliaia, vs alle poche migliaia fornite dalle apparecchiature attualmente in uso), rendendo più semplice anche l'ablazione di aritmie potenzialmente letali come le tachicardie ventricolari. Tali vantaggi, essendo stati dimostrati in studi associati a un livello di evidenza molto basso, devono però essere confermati in un *setting* di pratica clinica. Da segnalare che le procedure previste dai clinici in cui sarà utilizzato il sistema (ablazione tachicardie ventricolari e tachicardie atriali: flutter sx e FAP) presentano un impatto negativo sul budget essendo il rimborso previsto inferiore rispetto al solo costo dei dispositivi impiegati nella procedura. Importante sottolineare che l'introduzione dei sistemi Boston Scientific determinerebbe una perdita inferiore rispetto alla situazione attuale poiché il costo associato alla procedura impiegando il sistema Boston Rhythmia è inferiore (-20% circa) rispetto al costo associato alla procedura utilizzando uno tra i due sistemi alternativi.

CONCLUSIONI

Come evidenziato anche dai clinici richiedenti, il Rhythmia è un sistema promettente che consentirebbe una maggiore accuratezza, rispetto al sistema tradizionale, nel mappaggio elettro-anatomico durante procedure di ablazione a RF, soprattutto per particolari tipologie di pazienti. Tali potenzialità sono state dimostrate in letteratura solo in case report (massimo 23 pazienti). Dal punto di vista economico l'introduzione del sistema determinerebbe un abbattimento della perdita economica derivante da un costo complessivo della procedura con il sistema Boston inferiore (-20% circa) rispetto al costo complessivo della procedura con uno dei due sistemi alternativi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Anter E, et al. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: Verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm* 2015;12(9):1927-34. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.019. Epub 2015 May 19.
2. Bollmann A, et al. Initial Experience With Ultra High-Density Mapping of Human Right Atria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(2):154-60. doi: 10.1111/jce.12852. Epub 2015 Nov 23.
3. Rhythmia Mapping System. FDA 510(k) clearance. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/k130750.pdf