



## TECNOLOGIA

Dispositivo impiantabile per il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente ai farmaci

## NOME COMMERCIALE DELLA TECNOLOGIA

Rheos®

## PRODUTTORE / FORNITORE

CVRx, Inc., USA

## UTILIZZO

- terapeutico
- diagnostico
- altro .....

## CATEGORIA TECNOLOGICA

Dispositivo medico: neurotrasmettitore impiantabile

## AMBITO TERAPEUTICO O DIAGNOSTICO

Cardiovascolare

## PAZIENTI / CONDIZIONE CLINICA

- ipertensione resistente ai farmaci
- insufficienza cardiaca

## CONTROINDICAZIONI

È controindicato l'uso sui pazienti:

- a cui siano state diagnosticate biforcazioni carotidee bilaterali, situate sopra il livello della mandibola
- con perdita del riflesso barocettore
- con bradiaritmie cardiache sintomatiche incontrollate
- con aterosclerosi della carotide, superiore al 50%, diagnosticata tramite valutazione ecografica o angiografica
- lesioni ulcerose nell'arteria carotide, diagnosticate tramite valutazione ecografica o angiografica
- precedente intervento chirurgico o radiazione a carico di uno dei seni carotidei.

## DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

La *Device Based Therapy of Hypertension* (DEBuT-HT) utilizza un generatore di impulsi a batteria, programmabile e impiantabile, da cui originano due elettrodi impiantati in prossimità dei seni carotidei, in grado di indurre elettricamente e cronicamente il riflesso barocettivo (*baroreflex*) carotideo. Quando i barocettori si attivano, inviano segnali al cervello lungo i percorsi neurali, dove vengono interpretati come aumento di pressione

## LA SCHEDA

Breve presentazione di una tecnologia, per fornire elementi utili a decidere se intraprendere un esaustivo processo di valutazione.

Le informazioni riportate derivano da:

- › consultazione di materiale disponibile in rete fornito dal produttore, di registri nazionali e/o regionali correnti
- › ricerca di studi secondari su banche dati di HTA e di studi primari indicizzati su Medline.

! La scheda non rappresenta una valutazione definitiva della tecnologia.

## AGGIORNATA A

settembre 2009

## A CURA DI

**ORI**  
Osservatorio  
regionale  
per l'innovazione

 Agenzia  
sanitaria  
e sociale  
regionale

v.le Aldo Moro 21 - BOLOGNA  
tel 051 527 7450 - 7451  
fax 051 527 7053  
asrdirgen@regione.emilia-romagna.it  
<http://asr.regione.emilia-romagna.it>

sanguigna. Il cervello reagisce a questo percepito aumento di pressione sanguigna inviando segnali ad altre parti del corpo (cuore, vasi sanguigni e reni) per rilassare i vasi e inibire la produzione degli ormoni dello stress. Queste mutazioni hanno lo scopo di ridurre la pressione sanguigna e permettere al cuore di aumentare la gittata, pur mantenendo stabile o riducendo il suo carico di lavoro.

Il sistema Rheos® include i seguenti componenti:

- generatore di impulsi impiantabile Rheos modello 2000
- derivazioni per seni carotidei Rheos
- sistema di programmazione Rheos modello 9000, comprendente un computer di programmazione, testina di programmazione, interfaccia di programmazione, dispositivo di memoria USB e software di programmazione.

## PAZIENTI / STRUTTURE TARGET

**Dalla letteratura:** nello studio ALLHAT (1) circa l'8% dei pazienti ha ricevuto un trattamento anti-ipertensivo con 4 farmaci o più ed è stato calcolato che almeno il 15% risultava resistente al trattamento.

**Dalla banca dati** della farmaceutica territoriale della Regione Emilia-Romagna risulta che, nel 2008, 2695 pazienti assumevano, con una compliance superiore al 75% (Medication Possession Ration -MPR) (a), almeno 3 dei seguenti farmaci: Betabloccanti, ACE Inibitori, Diuretici, Calcio-antagonisti. Se la tecnologia Rheos risultasse efficace, il 15% di questi pazienti (circa 400) potrebbe essere eleggibile all'intervento.

## TRATTAMENTO / METODO STANDARD

Modifiche dello stile di vita (riduzione dell'assunzione di sale e alcool e perdita di peso), trattamento delle cause di ipertensione secondaria, trattamenti farmacologici multipli.

## PRINCIPALI BENEFICI ATTESI

Controllo ipertensivo in soggetti altrimenti resistenti a terapie farmacologiche

## EVIDENZE DISPONIBILI E RISULTATI

### N° e tipo di studi

- Pubblicati tra il 2006-2009 (non esistono pubblicazioni indicizzate antecedenti):
  - 1 *Horizon scanning technology prioritising summary* (2) - in cui sono state incluse 4 serie di casi di cui 3 disponibili sotto forma di abstract non indicizzati)
  - 6 pubblicazioni da Pubmed:
    - \* 4 serie di casi - pazienti inclusi: 10-21 con follow up massimo 4 mesi (3; 4; 5; 6)
    - \* 2 case report (7; 8)
- La documentazione prodotta dal fornitore comprende 63 pubblicazioni sotto forma di abstract, presentazioni a congressi, poster relativi a studi clinici e preclinici.

Tra le pubblicazioni definite cliniche si individuano 2 case report e 20 serie di casi non incluse nel rapporto di *Horizon scanning* e non individuate in Pubmed. Tre di queste serie di casi riguardano l'insufficienza cardiaca. Queste serie di casi hanno una dimensione campionaria tra i 5 ed i 61 pazienti, ad eccezione di uno studio su 170 pazienti (con un follow up di 2 anni per 32 pz).

La maggior parte di queste serie di casi sono doppie pubblicazioni o riportano esiti di pazienti già probabilmente descritti in altri studi. Inoltre dal nome degli autori si evince che la maggior parte degli studi è condotta dagli stessi ricercatori.

### Esiti

- EFFICACIA  
Le 4 serie di casi incluse nel rapporto di *Horizon Scanning* (2) riportano una riduzione significativa e sostenuta della pressione sanguigna (follow up massimo 2 anni). Alcuni studi registrano un risultato positivo del dispositivo sulla ipertrofia ventricolare sinistra.  
**La qualità e quantità degli studi non permette di trarre conclusioni sull'efficacia del device.**
- SICUREZZA  
Due dei tre studi inclusi nel rapporto di *Horizon scanning* (2) riferiscono che non si sono verificati eventi avversi importanti associati alla procedura o al dispositivo. In uno studio (N = 16) vengono segnalati come eventi avversi: infezione (N = 1), trauma al nervo ipoglosso (N = 1), bradicardia intraoperatoria risolta spontaneamente (N = 2), dolore (N = 6), complicazioni della ferita (N = 3), complicazioni dovute all'anestesia (N = 2).  
**La qualità e quantità degli studi non permette di trarre conclusioni sulla sicurezza del device.**



## Note

Il rapporto di *Horizon Scanning* (2) riferisce che in ognuna delle quattro serie di casi, uno dei co-autori proviene dalla ditta produttrice CVRx.

## COSTI

Il prodotto è ancora in fase sperimentale e quindi il suo prezzo non è ancora stato determinato.

Secondo il produttore il costo del dispositivo potrebbe attestarsi fra quello di un pacemaker di base (€ 5.000) e quello di un defibrillatore impiantabile (€ 25.000). A questo sono da aggiungere i costi delle procedure associate all'impianto, a controlli e sostituzione periodiche.

## IMPATTO IPOTIZZATO

### Aspetti clinici

Anche se non è noto di quanto si riduca il rischio cardiovascolare col trattamento dell'ipertensione resistente ai farmaci, vi è consenso sul fatto che il controllo dell'ipertensione conduca a benefici sostanziali (9).

### Aspetti economici

L'impatto economico sarebbe presumibilmente elevato e variabile a seconda della ampiezza delle indicazioni di utilizzo (impiantare il dispositivo in tutti i soggetti ipertesi resistenti ai farmaci o solo ad una frazione di essi, es. in base alla gravità dello stato ipertensivo, la compliance del paziente al trattamento farmacologico, altri fattori di rischio e malattie concomitanti).

È totalmente da valutare se l'impianto del device abbia un qualche effetto sui profili di utilizzo dei percorsi da parte dei pazienti (ad es. rispetto alle necessità di ospedalizzazioni successive).

### Aspetti organizzativi

L'applicazione del dispositivo richiede professionisti specializzati.

L'impianto dello stimolatore Rheos prevede un atto chirurgico a carico dei seni carotidei e pertanto necessita di essere effettuato in strutture dotate dei necessari servizi quali: un reparto di Anestesia e rianimazione e una Chirurgia vascolare.

### Aspetti etico-sociali

Al momento non sono state evidenziate implicazioni etiche e sociali di particolare rilievo.

## STUDI IN CORSO

5 studi (tutti sponsorizzati da CVRx): 3 RCT e 2 studi non controllati (10)

STUDIO	PAZIENTI / CONDIZIONI	DISEGNO DI STUDIO	ESITI PRIMARI	TERMINE STUDIO
Rheos Pivotal trial NCT00442286	Iipertensione resistente ai farmaci (N = 300)	RCT Rheos ON vs. OFF (b)	» Riduzione PA a 6 mesi » Risposta sostenuta alla terapia a 12 mesi » Effetti avversi associati a sistema/procedura a 30 gg » Eventi associati all'ipertensione a 13 mesi » Effetti avversi gravi associati al device a 13 mesi	DEC 2009
Rheos Diastolic Heart Failure trial NCT00718939	Insufficienza cardiaca (N = 60)	RCT Rheos ON vs. OFF (b)	» Riduzione PA a 6 mesi - Indice di massa ventricolare sinistra a 6 mesi » Effetti avversi a 6 mesi	JAN 2011
Rheos HOPE4HF NCT00957073	Insufficienza cardiaca (N = 540)	RCT Rheos ON vs. placebo	» Mortalità cardiovascolare o episodi di insufficienza cardiaca » Complicanze legate al sistema e alla procedura a 6 mesi	DEC 2013
Device based therapy in hypertension extension trial NCT00710294	Iipertensione resistente ai farmaci (N = 50)	Studio non controllato	» Effetti avversi associati al sistema e alla procedura a 13 mesi	DEC 2010
Device based therapy in hypertension trial NCT00710190	Iipertensione resistente ai farmaci (N = 45)	Studio non controllato	» Sicurezza ed efficacia	DEC 2010



## Osservatorio regionale per l'innovazione

Agenzia sanitaria e sociale regionale

### RESPONSABILE

Luciana Ballini

### COLLABORANO

Maria Camerlingo

Tiziana Giovannini

Silvia Minozzi

Antonella Negro

Giampiero Pirini

Luca Vignatelli

La riproduzione per uso non commerciale è autorizzata a condizione che si indichi la fonte da cui è tratta, la data e il nome dell'autore/traduttore e nessun cambiamento venga apportato al testo riprodotto

Grafica  
Giulia Guerzoni  
ggguerzoni@gmail.com  
Bologna

## AUTORIZZAZIONI

Marchio CE: N. 517096 - N. Repertorio Dispositivi Medici: 218347.

Autorizzazione FDA: in corso, in attesa della conclusione dei trial clinici.

## DIFFUSIONE / PREVISIONI DI DIFFUSIONE

Il prodotto sarà commercializzato in Italia da ottobre 2009.

## SINTESI

La tecnologia è ancora in fase sperimentale e non sono disponibili risultati sulla sicurezza ed efficacia clinica. L'impianto del dispositivo comporta un atto chirurgico piuttosto complesso che necessita di competenze chirurgiche e anestesologiche elevate, e realizzabile solo in strutture adeguate. Nell'ipotesi che studi empirici ulteriori ne documentino l'effettivo valore clinico, è lecito assumere che sarà comunque destinato ad impiego fortemente circoscritto a quel sottogruppo di pazienti con ipertensione arteriosa in cui il controllo della pressione arteriosa sia dimostrato non ripristinabile con interventi di altro tipo (ad esempio interventi volti ad assicurare una migliore compliance del paziente al trattamento).

## FONTI

1. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea; Sociedad Europea de Cardiología, Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al, [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(9):968.e1-94.
2. ANZHSN, Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Implantable carotid sinus baroreflex device for treatment of drug resistant hypertension. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary. November 2008. <http://www.horizonscanning.gov.au>
3. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, et al. Effects of Chronic Baroreceptor Stimulation on the Autonomic Cardiovascular Regulation in Patients With Drug-Resistant Arterial Hypertension. Hypertension. 2009; 54(3):530-6.
4. Schmidli J, Savolainen H, Eckstein F, et al. Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. Vascular. 2007; 15(2):63-9.
5. Illig KA, Levy M, Sanchez L, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. J Vasc Surg. 2006; 44(6):1213-1218.
6. Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007; 33(4):414-21.
7. Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC. Management of uncontrollable hypertension with a carotid sinus stimulation device. Hypertension. 2007; 50(5):825-8.
8. Sloan JA, Illig KA, Bisognano JD. Improved control of resistant hypertension with device-mediated electrical carotid sinus baroreflex stimulation. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007; 9(9):716-9.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Hypertension 2008; 51:1403-1419
10. <http://www.clinicaltrials.gov>

## NOTE

- a. L'MPR è un indice utilizzato per esprimere il livello di compliance. Viene calcolato come percentuale di tempo di trattamento in cui il farmaco era disponibile.
- b. Rheos ON indica il device attivato, mentre Rheos OFF indica il device disattivato.

*Il presente documento deve essere citato come:*

E. Stivanello, T. Giovannini, A. Negro, G. Pirini, L. Ballini *Dispositivo impiantabile per il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente ai farmaci - Short Report n.1* Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna. Bologna, settembre 2009