

## ***Scheda di Valutazione del dispositivo medico***

# **TYRX™ INVOLUCRO ANTIBATTERICO RIASSORBIBILE**

*Il presente documento è stato predisposto da un sottogruppo di lavoro multidisciplinare su mandato dalla Commissione Regionale Dispositivi Medici , comprendente specialisti aritmologi, infettivologi e referenti dei Servizi dell'Assessorato. Settembre 2016*

**Sottogruppo di lavoro multidisciplinare:**

Arlotti Massimo (Medico Infettivologo - Ausl Romagna)  
Biffi Mauro (Cardiologo - AOU Bologna)  
Boriani Giuseppe (Cardiologo - AOU Modena)  
De Palma Rossana (Servizio Assistenza Ospedaliera-RER, componente CRDM)  
Di Denia Patrizio (Servizio Assistenza Territoriale-RER, componente CRDM)  
Marconi Marco (Cardiologo - Ausl Romagna)  
Moro Maria Luisa (Direttore ASSR-RER)  
Sassone Biagio (Cardiologo - Ausl Ferrara)  
Trapanese Maria (Servizio Assistenza Territoriale-RER, componente CRDM)  
Viale Pierluigi (Medico Infettivologo - AOU Bologna)

**CARATTERISTICHE DEL TYRX™ ® INVOLUCRO ANTIBATTERICO RIASSORBIBILE**

<b>Nome commerciale</b>	<b>TYRX™ Involucro antibatterico riassorbibile</b>
<b>Indicazione d'uso</b>	<b><i>Riduzione del rischio di infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto con dispositivi cardiaci elettronici</i></b>
<b>Codice CND</b>	J019099 - DISPOSITIVI PER FUNZIONALITA' CARDIACA - ALTRI
<b>Classe di rischio</b>	III
<b>Numero Banca Dati/ Repertorio Nazionale DM</b>	1216848/R
<b>Codice Prodotto</b> <i>(attribuito dal Fabbricante/Produttore)</i>	CMRM6122EU – Medium per PM CMRM6133EU – Large per ICD
<b>Certificazione CE</b>	579049- 2014-CE-ITA- scadenza 02/09/2019 rilasciato da BSI
<b>Fabbricante</b>	MEDTRONIC TYRX™ Inc. New Jersey 08852 USA
<b>Mandatario</b>	MEDTRONIC B.V.
<b>Fornitore</b>	TYRX™ ITALY SRL
<b>Prezzo del DM</b>	1.248,00 € (prezzo comprensivo di IVA al 4%, <i>Fonte: Flusso Di.Me Tracciato contratti - anno 2015</i> )
<b>Autorizzazione FDA</b>	SI, maggio 2013 - Riferimento Pre market Notification: K130943 510 (K)
<b>Controindicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- allergia o anamnesi di allegria alle tetracicline, rifampicina, o suture riassorbibili,</li> <li>- ferite/tasche contaminate o infette,</li> <li>- pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (SLE) in quanto l'uso di minociclina è stata segnalato come fattore aggravante di questa patologia.</li> </ul>
<b>Avvertenze speciali e interazioni</b>	<p>Nelle donne fertili, il potenziale teratogeno della terapia antimicrobica deve essere attentamente valutato rispetto al beneficio della terapia.</p> <p>L'uso di questo prodotto in pazienti con compromessa funzione sia epatica che renale, o in presenza di terapie farmacologiche epatotossiche o nefrotossiche, dovrebbe essere attentamente considerato, dato che minociclina e rifampicina possono causare stress addizionale ai sistemi epatico e renale.</p> <p>I pazienti in terapia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metoxiflurano dovrebbero essere attentamente monitorati per segni di nefrotossicità;</li> <li>- warfarin devono essere attentamente monitorati perché le tetracicline potrebbero potenziare l'effetto anticoagulante del warfarin;</li> <li>- tioammidi, isoniazide, o alotano l'impiego del TYRX™ ® dovrebbe essere considerato con attenzione a causa di potenziali effetti collaterali epatici riportati in pazienti che assumono questi farmaci e dosi più elevate di rifampicina.</li> </ul>

Fonte Informazioni: Flusso Di.Me -Tracciato contratti 2015, Repertorio Nazionale dei DM, Scheda Tecnica Medtronic

## DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Il TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile è una tasca sterile progettata per contenere un generatore di impulsi pacemaker o defibrillatore e ridurre il rischio di infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto con dispositivi cardiaci elettronici.

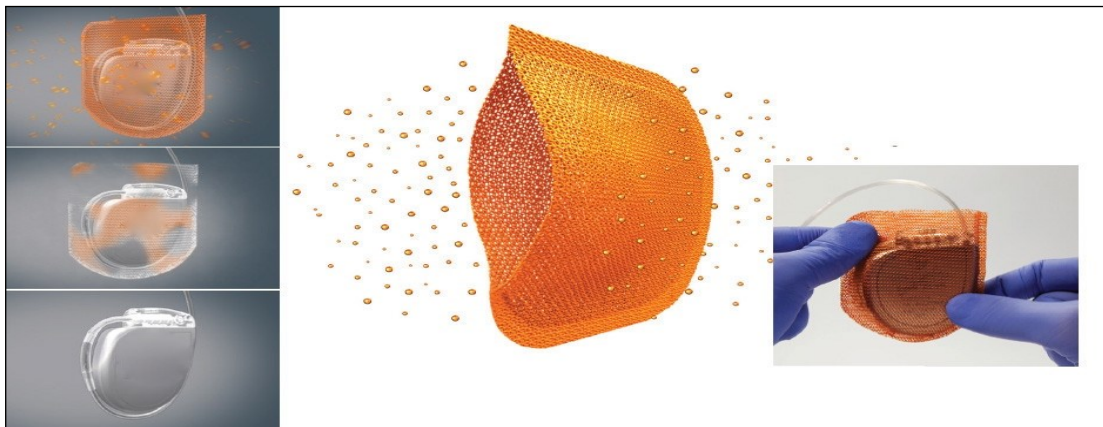
L'involucro antibatterico è costituito da una maglia di filamenti composti da glicolide, caprolattone, e trimetilene carbonato. La maglia è rivestita inoltre da un polimero in poliacrilato biorassorbibile, basato sull'aminoacido tirosina, che si scompone gradatamente con il tempo, principalmente tramite idrolisi.

Il polimero di tirosina, impregnato della combinazione di due agenti antimicrobici minociclina e rifampicina, viene spalmato tramite spray sulla maglia già rivestita da poliarilato. La funzione primaria di questo polimero di tirosina è quella di agire come vettore per gli antibiotici, rilasciandoli in 7-10 giorni.

L'intero involucro viene riassorbito in circa 9 settimane.

Il TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile è disponibile in due modelli (Figura 1):

1. **Medium** (per pacemaker):
  - dimensioni 6.3cm x 6.9cm
  - concentrazione di antibiotici: rifampicina 11,9 mg + minociclina 7,6 mg
2. **Large** (per defibrillatore cardiaco impiantabile - ICD):
  - dimensioni 7.4cm x 8.5cm
  - concentrazione di antibiotici: rifampicina 8 mg + minociclina 5.1 mg



**Figura 1:** Modelli disponibili del TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile

## CONTESTO CLINICO E ATTUALE STANDARD DI CURA

Una grave complicanza che deriva dall'impianto di dispositivi elettronici cardiovascolari (CIED) è rappresentata dalla comparsa di infezioni (di tasca o sistemiche).

La letteratura clinica riporta dati molto variabili riguardo all'incidenza delle infezioni in quanto si basa su dati non sufficientemente solidi. Tuttavia, si ritiene che il rischio di infezione derivante dal primo impianto sia di circa lo 0,5%, mentre quello derivante da un impianto secondario (sostituzione o revisione) sia compreso tra il 1%-5%.

Le infezioni sono causate soprattutto da Stafilococchi e, in misura minore, da altri patogeni.

Le infezioni si presentano maggiormente tra i pz portatori di defibrillatori impiantabili e nelle procedure di revisione e sostituzione e nei pz anziani e con comorbidità.

I principali fattori di rischio associati ad un infezione CIED comprendono: diabete mellito insufficienza renale, utilizzo di anticoagulanti orali o di corticosteroidi, leucocitosi o febbre nelle 24 ore precedenti l'intervento.

Il trattamento standard attuale prevede l'impiego della terapia antibiotica ev preoperatoria (vancomicina o cefazolina) o la rimozione del dispositivo.

La profilassi della infezione del sito chirurgico prevede l'impiego di antibiotici preoperatoriamente (cefazolina o vancomicina); il trattamento della infezione dei CIED è molto complesso stante la scarsa efficacia della terapia antibiotica sul biofilm batterico, e necessita come parte integrante la rimozione dei dispositivi; tale trattamento radicale è comunque gravato da una mortalità a 12 mesi del 30% in caso di infezione endovascolare e del 10% in caso di infezione limitata alla sola tasca (Tarakji KG et al. 2014).

## PROVE DI EFFICACIA

La revisione della letteratura è stata effettuata in febbraio 2016 consultando le principali banche dati biomediche di letteratura secondaria e primaria, di trial clinici registrati in corso, di linee guida e siti web di agenzie di HTA e di *horizon scanning*, utilizzando come parole chiave la descrizione del device e della condizione patologica.

### STRATEGIA DI RICERCA

**Banche dati consultate: Pubmed, Cochrane Library, Clinical Trials**

**Anno di pubblicazione: 2009-2016**

- Prosthesis-Related Infections AND Drug Implants AND Anti-Bacterial Agents
- Antimicrobial [Title/Abstract] OR anti-microbial[Title/Abstract] OR anti-bacterial[Title/Abstract] OR antibacterial[Title/Abstract] AND (envelope\*[Title/Abstract] OR poche\*[Title/Abstract])
- cardiovascular implantable electronic" OR "cardiovascular implantable devices" OR "cardiac implantable" OR "cied" OR "cieds" OR "implanted cardiac device" OR "implanted cardiac devices" OR "pacing device" OR "pacing devices" OR pacemaker\* or defibrillator
- "aigis rx" OR "aigis rx r" OR "aigisrx" OR "aigisrx r" OR "aigisrx r x" OR TYRX™

La ricerca sulle banche dati ha prodotto i seguenti risultati: PubMed: 13 documenti, Cochrane Library: 3 Documenti, Clinical Trials.gov: 2 Documenti.

La documentazione è riferita principalmente alla versione del TYRX™ non riassorbibile, gli unici studi disponibili sul TYRX™ ® riassorbibile sono due, dei quali uno in corso e uno osservazionale, pubblicato recentemente da Kolek MJ et al, 2015).

### Studi clinici pubblicati e in corso

E' stato considerato, clinicamente rilevante e selezionato ai fini della valutazione, un solo studio clinico osservazionale, pubblicato in ottobre 2015, che ha valutato il TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile (Kolek MJ et al, 2015).

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo monocentrico con gruppo di controllo storico che ha arruolato 1.124 pazienti:

- con età  $\geq 18$  aa.,
- sottoposti ad una procedura di impianto con dispositivi cardiaci elettronici (pacemaker monocamerale o bicamerale o biventricolare per la terapia di resincronizzazione cardiaca); defibrillatori (monocamerale o bicamerale o biventricolare per la terapia di resincronizzazione cardiaca), dispositivi/elettrocatteteri per la revisione o generatori di impulsi),

- con almeno 2 dei seguenti fattori di rischio per infezione da impianto di dispositivi cardiaci elettronici: diabete, malattia cronica renale, pazienti in terapia con farmaci anticoagulanti, impiego giornaliero di corticosteroidi, febbre o leucocitosi nelle 24 ore precedenti l'impianto,
- sottoposti a terapia antibiotica prima dell'intervento.
- trattati: 135 con l'involucro di TYRX™ antibatterico riassorbibile, 353 con TYRX™ antibatterico non riassorbibile (versione precedente) e 636 non hanno ricevuto alcun involucro (si trattava di pazienti trattati nei cinque anni precedenti al periodo di tempo considerato per i trattati).

I tre gruppi di pazienti presentavano differenze significative sia per i fattori di rischio sia per la durata del follow-up. Pertanto, sono state effettuate due analisi di *propensity score*: la prima ha incluso i pazienti trattati con l'involucro TYRX™ antibatterico (sia riassorbibile che non, n=316) e i controlli (316 pazienti), mentre la seconda ha incluso i pazienti trattati con l'involucro TYRX™ antibatterico riassorbibile (n=122) verso i controlli (n=122).

Nello studio l'esito primario era rappresentato dall'insorgenza di infezione locale o sistemica (sepsi, batteriemia o endocardite). La frequenza delle infezioni nell'intera coorte di pazienti è stata significativamente più bassa nel gruppo dei trattati con l'involucro TYRX™ antibatterico, sia riassorbibile che non riassorbibile, rispetto ai controlli. Anche le analisi di *propensity matching* hanno dimostrato la maggiore efficacia dell'involucro antibatterico verso il non impiego dell'involucro. In particolare, la prima analisi ha riportato: nessuna infezione nel gruppo dei trattati (sia riassorbibile che non) verso 9 (2.8%) infezioni nel gruppo di controllo (p=0.004), mentre la seconda analisi, nel confronto tra i pazienti che hanno ricevuto il TYRX™ riassorbibile e quelli non trattati, ha riportato nessuna infezione nel gruppo dei trattati verso 5 (4.1%) infezioni nel gruppo di controllo (p=0.024).

Attualmente risulta registrato in Clinicaltrial.gov del National Institute of Health uno studio clinico controllato randomizzato multicentrico (WRAP-IT: World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial) che si propone di arruolare 7.764 pazienti (data di inizio dello studio gennaio 2015, fine prevista per l'arruolamento dei pazienti dicembre 2017). Tale studio ha l'obiettivo di valutare la percentuale di infezioni (maggiori o minori) in pazienti trattati con dispositivi medici impiantabili e l'involucro antibatterico TYRIX riassorbibile rispetto ai pazienti trattati con l'involucro antibatterico TYRX™ non riassorbibile, a 12 mesi di follow-up.

#### Rapporti di HTA e/o Horizon scanning di altre Autorità sanitarie

Non risultano pubblicati rapporti di HTA e di *horizon scanning*.

#### Valutazioni di altri organismi regionali

L'ESTAR della Regione Toscana (Ente di supporto tecnico amministrativo regionale) nell'ambito della propria attività sulle tecnologie sanitarie ha elaborato un documento di valutazione sul TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile, in cui, pur riconoscendo la potenziale efficacia di questo device, conclude sostenendo che, alla luce delle prove di efficacia attualmente disponibili e in assenza di confronti diretti, è possibile ipotizzare l'impiego di TYRX™ nell'ambito di un percorso valutativo (sperimentale) per la sua introduzione/diffusione controllata nel Sistema Sanitario Toscano.

#### SINTESI DELLE PROVE DI EFFICACIA

Il TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile è il primo dispositivo in commercio in Italia indicato per la prevenzione delle infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto con dispositivi cardiaci elettronici.

Lo studio di Kolek et al del 2015 è l'unico al momento disponibile che ha valutato l'efficacia del device; si tratta di uno studio clinico osservazionale retrospettivo che ha riportato una maggiore efficacia dell'involucro antibatterico rispetto al non impiego nella riduzione delle infezioni (dal 4,1% allo 0%) da impianto di dispositivo cardiaco elettronico in pazienti con almeno due fattori di rischio.

Tuttavia, come indicato anche dagli stessi autori, lo studio presenta importanti limiti, alcuni dovuti alla natura osservazionale, retrospettiva, con controlli storici (presenza di bias di selezione), altri a scelte non sempre condivisibili nel protocollo di studio (differenze nella profilassi per i pazienti ricoverati e non ricoverati; timing della profilassi; modalità di verifica degli esiti) o alla differente prevalenza dei fattori di rischio e nella lunghezza dei follow-up. Tali criticità, anche se in parte superate dalle analisi di *propensity score*, che riproduce negli studi osservazionali la situazione sperimentale degli studi randomizzati, possono aver inficiato i risultati a vantaggio dell'involucro antibatterico riassorbibile. Inoltre, seppur disponibile una letteratura clinica più abbondante sulla versione del device non riassorbibile, mancano al momento dati di confronto diretto tra i due involucri antibatterici.

Infine non è disponibile un score riconosciuto nella pratica clinica che consenta di caratterizzare i pazienti eleggibili al trattamento con TYRX™ riassorbibile. I pazienti che potrebbero ricevere questo trattamento sono quelli ad alto rischio come indicato da Mittal et al. 2014. In particolare, in questo trial sono stati identificati sette fattori di rischio per le infezioni (re-intervento precoce, sesso maschile, diabete, filtrazione glomerulare < 60ml/minuto, scompenso cardiaco, sostituzione o revisione del device, ipertensione) e, sulla base di questi, è stato creato uno score composito per individuare i pazienti a:

- basso rischio, (score compreso tra 0 e 7; 1% di infezioni),
- medio rischio (score compreso tra 8 e 14; 3,4% di infezioni),
- alto rischio di infezione (score  $\geq$  a 15; 11,1% di infezioni).

In un recente studio costo-efficacia (Shariff et al 2015), sono stati considerati 10 fattori di rischio per le infezioni CIED (diabete mellito, scompenso cardiaco, uso di anticoagulanti orali o di corticosteroidi, insufficienza renale, infezione CIED pregressa, presenza di più di 2 elettrocatereteri, presenza di elettrocateretere epicardico, impianto di pace-maker temporaneo, sostituzione o revisione del device) per definire uno score composito al fine di individuare i pazienti a basso rischio (score < 3 con tasso di infezioni di 1,03%) ed a alto rischio (score  $\geq$  3 con tasso di infezioni di 2,45%); lo studio ha dimostrato un maggiore costo-efficacia dell'impianto del dispositivo nei pazienti ad alto rischio di infezioni CIED.

Tuttavia, il potenziale valore dell'applicazione di questi score nella pratica clinica deve essere ancora completamente determinato.

Pertanto, da una prima analisi della letteratura clinica emerge che la documentazione a supporto dell'impiego del TYRX™ involucro antibatterico non riassorbibile non è ancora sufficientemente solida e che l'efficacia di questo device, in termini di infezioni evitate, potrà essere definita solo attraverso studi controllati randomizzati.

## ANALISI DEL CONTESTO REGIONALE

In Emilia-Romagna, nell'anno 2015, il numero di pazienti sottoposti ad intervento di impianto, sostituzione o revisione di pacemaker (PM) e defibrillatori (ICD) è stato pari rispettivamente a 4.557 e 1.613, distribuiti secondo la tipologia d'intervento come indicato nelle tabelle che seguono:

Tipologia intervento	Numero di pazienti	%
Impianto PM	3164	69,43
Sostituzione PM	983	21,57
Revisione PM	410	9
	<b>4557</b>	

Tipologia intervento	Numero di pazienti	%
Impianto ICD	1121	69,5
Sostituzione ICD	452	28,02
Revisione ICD	40	2,48
	<b>1613</b>	

Fonte: Flusso Banca dati ricoveri ospedalieri SDO - anno 2015

Codici intervento:

**PACE MAKER:**

- Impianto: 37.81 o 37.82 o 37.83 o 00.50 o (00.52+00.53);
- Sostituzione: 37.85 o 37.86 o 37.87 o 00.53;
- Revisione: 37.89 o 37.79.

**ICD:**

- Impianto: 37.94 o (37.95+37.96) o 0051 o (0052+0054);
- Sostituzione: 37.95 o 37.96 o 37.97 o 37.98 o (37.97 + 37.98) o 00.52 o 00.54;
- Revisione: 37.99.

Di tali coorti:

- **20 pazienti su 4.557 sottoposti** a intervento per impianto, sostituzione o revisione di PM hanno subito un secondo ricovero nel anno 2015 per infezione riconducibile all'intervento, determinando una **frequenza pari a 0.44%**. La distribuzione per tipologia d'intervento è dettagliata nella tabella di seguito riportata:

Diagnosi del nuovo ricovero	Tipologia intervento								
	Impianto PM			Sostituzione PM			Revisione PM		
	N.pazienti	% su tipologia intervento	Tempo medio al ricovero in gg	N.pazienti	% su tipologia intervento	Tempo medio al ricovero in gg	N.pazienti	% su tipologia intervento	Tempo medio al ricovero in gg
INFEZIONE E REAZIONE INFIAMMATORIA DA PROTESI, IMPIANTI E INNESTI CARDIACI	6	0,19%	66,2	5	0,51%	33,4	6	1,46%	61
ALTRA INFEZIONE POSTOPERATORIA	2	0,06%	43,5	1	0,10%	67		0,00%	
	8	0,25%	60,5	6	0,61%	39	6	1,46%	61

- **21 pazienti su 1.613** sottoposti a intervento per impianto, sostituzione o revisione di ICD hanno subito un secondo ricovero nel anno 2015 per infezione riconducibile all'intervento. determinando una **frequenza pari a 1.30%**. La distribuzione per tipologia d'intervento è dettagliata nella tabella di seguito riportata:

Diagnosi del nuovo ricovero	Tipologia intervento								
	Impianto ICD			Sostituzione ICD			Revisione ICD		
	N.pazienti	% su tipologia intervento	Tempo medio al ricovero in gg	N.pazienti	% su tipologia intervento	Tempo medio al ricovero in gg	N.pazienti	% su tipologia intervento	Tempo medio al ricovero in gg
INFEZIONE E REAZIONE INFIAMMATORIA DA PROTESI, IMPIANTI E INNESTI CARDIACI	12	1,07%	56,5	6	0,61%	171,8	1	0,24%	95
ALTRA INFEZIONE POSTOPERATORIA	1	0,09%	22	1	0,10%	60		0,00%	
	13	1,16%	53,85	7	0,71%	155,86	1	0,24%	95

Dall'analisi del contesto regionale effettuata, deriva che le infezioni<sup>1</sup> si manifestano maggiormente tra i pazienti portatori di ICD e con una maggiore frequenza negli interventi secondari (revisione/sostituzione PM/ICD) rispetto ai primari (impianto di PM/ICD): negli interventi primari la frequenza risulta essere pari a 0.49% mentre negli interventi secondari (revisione/sostituzione PM/ICD) è pari a 1.06%.

<sup>1</sup> N.B.: i tassi di infezioni dei pacemaker (PM) e dei defibrillatori automatici impiantabili (ICD) possono essere sottostimati, in assenza di un codice diagnostico specifico di CIED.



## CONCLUSIONI DELLA CRDM E DEL SOTTOGRUPPO DI LAVORO

Sulla base dei dati della letteratura e delle considerazioni emerse anche dall'analisi del contesto regionale, la CRDM ha deciso di attivare un sottogruppo di lavoro, comprendente esperti aritmologi e infettivologi, componenti dei Servizi competenti dell'Assessorato e dell'Agenzia Sanitaria e Sociale, con i quali sono stati approfonditi e concordati gli aspetti inerenti l'impiego del TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile, di seguito riportati.

### **A) CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEI PAZIENTI AL TRATTAMENTO CON TYRX® INVOLUCRO ANTIBATTERICO RIASSORBIBILE**

Si raccomanda di:

- riservare l'utilizzo del dispositivo esclusivamente agli impianti/sostituzioni/upgrade di CRT-D (cardiac resynchronization therapy defibrillator) di CRT-P (cardiac resynchronization therapy pacemaker) e di ICD (implantable cardioverter-defibrillator); viene pertanto escluso l'utilizzo negli impianti di pacemaker.
- utilizzare il TYRX nei pazienti ad alto rischio di infezioni come indicato da Mittal (2014) e Shariff (2015). Pertanto, il gruppo di lavoro sulla base dei fattori di rischio di infezioni individuati dalla letteratura (Tabella 1), propone uno score composito per l'individuazione dei pazienti ad alto rischio. Qualora il punteggio complessivo di tale score raggiunga un valore >15 (Score Odds Ratio Cumulative > 15.0) sulla base di un giudizio clinico e in assenza di controindicazioni, i pazienti saranno candidabili a impianto di TYRX.

**Tabella 1 : pazienti candidati a CRT-D/CRT-P o ICD**

PROCEDURE	Odds Ratio
Reintervento precoce (entro 2 mesi da impianto)	15.04
CRT-D/CRT-P vs ICD	7.57
Almeno 2 elettrodi abbandonati	5.41
Sostituzione device /revisione	3.67
Pace maker temporaneo in atto	2.46
<b>FARMACI PAZIENTE</b>	
Corticosteroidi (tp cronica)	13.90
Anticoagulanti orali (tp cronica)	2.82
<b>CARATTERISTICHE PAZIENTE</b>	
Insufficienza Renale in Dialisi*	13.39
Disfunzione Renale Severa (eGFR < 30 ml/min)*	11.97
Disfunzione Renale Moderata (eGFR 30-59 ml/min)*	5.46
Diabete in trattamento farmacologico	3.50
Scompenso cardiaco NYHA ≥3	2.57
Genere Maschile	2.23

\*I fattori di rischio relativi a: insufficienza renale in dialisi, disfunzione renale severa e disfunzione renale moderata devono considerarsi mutuamente esclusivi.

**Legenda abbreviazioni:** CIED = cardiac implantable electronic device; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; GFR = glomerular filtration rate; NYHA = classificazione New York Heart Association

*Nella Tabella 1 sono riportati gli Odds Ratio dei fattori di rischio per sviluppo di "Cardiovascular Implantable Electronic Device (CIED) Infection" (adattata da Bloom HL. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29:142-5; Klug D. Circulation. 2007;116:1349-55; Sohail MR. Clin Infect Dis. 2007;45:166-73; Lekkerkerker JC. Heart. 2009;95:715-20; Baman TS. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:129-34; Margey R. Europace. 2010;12:64-70; Romeyer-Bouchard C. Eur Heart J. 2010;31:203-10; Habib A. Am J Cardiol. 2013;111:874-9; Herce B. Europace. 2013;15:66-70; Mittal S. Heart Rhythm. 2014;11:595-601, Polyzos KA. Europace 2015; 17:767-77, Rohaceka M. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14157); Shariff N. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 ;26:783-9*

### **B) SCHEDA DI FOLLOW-UP**

Si propone l'impiego del TYRX nell'ambito di un percorso valutativo per la sua introduzione, vincolandone l'utilizzo alla sorveglianza degli esiti fino ad 1 anno dall'impianto, sulla base della scheda di follow-up definita dal sottogruppo di lavoro (Allegato 1).

Si raccomanda alle CADM locali di effettuare un monitoraggio periodico sull'utilizzo del dispositivo e di trasmettere alla CRDM i risultati finali della sorveglianza.

### **C) MODALITÀ ORGANIZZATIVE**

L'adozione delle misure di prevenzione delle infezioni da CIED dovrà essere sempre garantita per ogni procedura di impianto di device cardiovascolare, come indicato nella tabella 2 sotto riportata.

Tabella 2 – Strategie per prevenire le infezioni da CIED

Selezione dei pazienti	Rinviare la procedura se il paziente presenta segni di infezione quale febbre o leucitosi, o ospedalizzazione > di 7 giorni, o ha ricevuto terapia antibiotica e.v. per infezione certa o sospetta.
Selezione dell'hardware	Selezionare con attenzione il device appropriato ed evitare hardware non necessario
Luogo della procedura	Eeguire la procedura in sala operatoria
Operatore	I medici che eseguono le procedure devono essere adeguatamente addestrati. Considerare l'uso del doppio guanto (le evidenze in merito non sono però solide). Evitare di eseguire simultaneamente altre procedure.
Profilassi antibiotica	Somministrare profilassi antibiotica con cefazolina nei 60 minuti precedenti alla incisione. In presenza di una prevalenza elevata di infezioni da MRSA, nei pazienti ospedalizzati > 7 giorni o con recente trattamento antibiotico, considerare l'utilizzo di vancomicina (infusione nei 90-120 minuti prima dell'incisione).
Preparazione della cute	Ove indispensabile, utilizzare clipper per la tricotomia. Utilizzare un antisettico in soluzione alcolica per la preparazione del campo.
Prevenzione dell'ematoma	Se non è possibile sospendere la terapia orale anticoagulante in pazienti ad alto rischio di tromboembolia, non embriacare e non aggiungere l'eparina ai fini dell'inserimento del device.
Controllo delle infezioni	Adottare tutte le misure raccomandate per la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza (igiene delle mani, corretto comportamento in sala operatoria, pulizia dell'ambiente, ecc.)

Modificato da Rohaceka M, Baddourb LM. Cardiovascular implantable electronic device infections: associated risk factors and prevention. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14157

Inoltre, si concorda che l'impiego controllato del TYRX venga effettuato in Laboratori di Aritmologia di 2° livello che rispondano ai requisiti strutturali-organizzativi e ai volumi minimi di attività per impianti di CRT-D/CRT-P e ICD e definiti dai "Requisiti specifici per l'accreditamento della Cardiologia - Delibera Giunta regionale n. 1802 del 5 dicembre 2011". Si ricorda che sulla base di quanto rilevato dal flusso Di.Me. la procedura con l'utilizzo del TYRX™ ha un maggior costo di circa 1250 euro, pertanto, l'utilizzo del dispositivo deve tener conto dei criteri di maggior costo-efficacia e di appropriatezza.

Sulla base di questi criteri, verrà avviata una fase regionale di utilizzo controllato presso un numero limitato di centri erogatori di 2° livello (1 - max. 2 per Area Vasta), riportati in tabella 3.

**Tabella 3: Laboratori di Aritmologia di 2° livello rispondenti ai requisiti strutturali-organizzativi e ai volumi minimi di attività per impianti di CRT-D/CRT-P e ICD (DGR n. 1802/2011) presso i quali avviare la prima fase di utilizzo controllato del TYRX™ involucro antibatterico riassorbibile, secondo quanto definito nei punti A, B e C.**

<b>AVEN</b>	Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena ( <i>Prof. Giuseppe Boriani</i> )
<b>AVEC</b>	Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna ( <i>Dott. Mauro Biffi</i> ) Area Territoriale di Ferrara: Azienda Usl e Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara ( <i>Dott. Biagio Sassone</i> )
<b>AVR</b>	Azienda Usl della Romagna ( <i>Dott. Marco Marconi</i> )

- Baman TS. et al. Risk factors for mortality in patients with cardiac device-related infection. *Circ Arhythm Electrophysiol.* 2009;2:129-34
- Bloom HL, Constantin L, Dan D et al. Implantation success and infection in cardiovascular implantable electronic device procedures utilizing an antibacterial envelope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Feb;34(2):133-42. doi: 10.1111/j.1540- 8159.2010.02931.x. Epub 2010 Oct 13.
- Bloom HL. et al. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:142-5
- Clinicaltrials.gov - WRAP-IT: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02277990?term=TYRX™ &rank=2>
- Habib A. et al. Predictors of mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Am J Cardiol.* 2013;111:874-9
- Health Policy Advisory Committee on Technology: AIGISRx® Antibacterial Envelope for preventing infection in implanted cardiac devices. August 2013
- Herce B. et al. Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients. *Europace.* 2013;15:66-70
- Klug D. et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation.* 2007;116:1349-55
- Kolek MJ et al. Efficacy of a Bio-Absorbable Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Electronic Device Infections in High-Risk Subjects. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015 Oct; 26(10): 1111-6.
- Kolek MJ et al. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients. *Clin Electrophysiol.* 2013 Mar;36(3):354-61.
- Lekkerkerker JC. et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart.* 2009;95:715-20
- Margey R. et al. Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections. *Europace.* 2010;12:64-70
- Mittal S. et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AigisRx antibacterial envelope. *Heart Rhythm.* 2014;11:595-601
- NCT01043705 "Centurion and Citadel Studies of TYRX™ Anti-Bacterial Envelope and Custom Mesh for Prevention of Infection Following CIED Replacement With a CRT or ICD"
- Polyzos KA. et al. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17:767–77
- Rohaceka M. et al. . Cardiovascular implantable electronic device infections: associated risk factors and prevention. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14157
- Romeyer-Bouchard C et al. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J.* 2010;31:203-10
- Shariff N, Eby E, Adelstein E, et al. Health and economic outcomes associated with use of an antimicrobial envelope as a standard of care for cardiac implantable electronic device implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 ;26:783-9.
- Shariff N, Akthar T, Razak E, Segerson N, Schwartzman D. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections: Risk Scoring and Role of Antibiotic Envelope in Prevention. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery.* 2015 Apr; 10: 70-6.
- Sohail MR. et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:166-73
- Tarakji KG et al. Cardiac implantable electronic device infections: facts, current practice, and the unanswered questions. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Sep;16(9):425.
- Scheda di Valutazione TYRX™ - ESTAR: <http://www.osservatorioinnovazione.net/schede/schedaTYRX™.pdf>

**Allegato 1 - SCHEDA IMPIANTO e FOLLOW UP DISPOSITIVO TYRX**

- Centro:**
- Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna
  - Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara
  - Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena
  - Azienda Usl di Ferrara
  - Azienda Usl della Romagna

Medico elettrofisiologo di riferimento: \_\_\_\_\_

**Paziente:** COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

**Data di nascita:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sesso:**  M  F

**Data Intervento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Numero Scheda Dimissione Ospedaliera:** \_\_\_\_\_

**Ricovero**

- Ordinario
- Day Hospital

**Procedura**

- 1° Impianto
- 1^Sostituzione
- Sostituzione successiva
- Reimpianto Controlaterale
- Upgrading

**Tipologia CIED**

- ICD
- CRTD
- CRTP

FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	Barrare
Reintervento precoce (entro 2 mesi da impianto)	15.04	<input type="checkbox"/>
CRT-D/CRT-P vs ICD	7.57	<input type="checkbox"/>
Almeno 2 elettrodi abbandonati	5.41	<input type="checkbox"/>
Sostituzione device /revisione	3.67	<input type="checkbox"/>
Pace maker temporaneo in atto	2.46	<input type="checkbox"/>
<b>FARMACI PAZIENTE</b>		<input type="checkbox"/>
Corticosteroidi (tp cronica)	13.90	<input type="checkbox"/>
Anticoagulanti orali (tp cronica)	2.82	<input type="checkbox"/>
<b>CARATTERISTICHE PAZIENTE</b>		<input type="checkbox"/>
Insufficienza Renale in Dialisi*	13.39	<input type="checkbox"/>
Disfunzione Renale Severa (eGFR < 30 ml/min)*	11.97	<input type="checkbox"/>
Disfunzione Renale Moderata (eGFR 30-59 ml/min)*	5.46	<input type="checkbox"/>
Diabete in trattamento farmacologico	3.50	<input type="checkbox"/>
Scompenso cardiaco NYHA ≥3	2.57	<input type="checkbox"/>
Genere Maschile	2.23	<input type="checkbox"/>
<b>ODDS CUMULATIVO di rischio infettivo</b>		_ _

\*I fattori di rischio relativi a: insufficienza renale in dialisi, disfunzione renale severa e disfunzione renale moderata devono considerarsi mutuamente esclusivi.

**Tipo di infezione** (nei 12 mesi successivi all'impianto):

- Infezione superficiale (cellulite regione della tasca con deiscenza della ferita, erosione o drenaggio purulento)
- Infezione profonda della ferita o della tasca
- Batteriemia persistente
- Endocardite

**Data di insorgenza dell'infezione:** |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

**Microrganismi isolati:**

1. \_\_\_\_\_ Materiale \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_ Materiale \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_ Materiale \_\_\_\_\_