

Geachte heer Bouma,

Hierbij mijn reactie op uw vragen aangaande het LEADLESS onderzoek met betrekking tot draadloze pacemakers.

Uw eerste vraag gaat over hoe ik bij het onderzoek betrokken ben geraakt en hoe zo iets in zijn werk gaat. In het AMC ben ik werkzaam als cardioloog met als speciaal aandachtsgebied pacemakers en ICD's. In deze hoedanigheid en in verband met de tertiaire functie van het AMC behandel ik veel patiënten met complicaties van hun pacemaker of ICD. Wij zijn hier een verwijzend centrum voor.

De gevaarlijkste complicatie van een pacemaker is het optreden van een infectie, soms zelfs met dodelijke afloop. Deze infecties beginnen vaak onder de huid waar de pacemaker zit, of aan de draad zelf. Het verwijderen van een geïnfecteerde pacemaker is een zeer risicovolle procedure aangezien na enige tijd de draden van een pacemaker vastgroeien in het hart en de grote bloedvaten. Vaak sta ik me bij zo'n procedure af te vragen of we deze complicaties niet kunnen vermijden. Begin 2012 heb ik vernomen dat er een start-up company (Nanostim) bezig was met het ontwikkelen van een draadloze pacemaker. Het concept van een draadloze pacemaker bestaat al sinds de jaren 70 van de vorige eeuw maar was met de toenmalige technologie nog niet mogelijk. Gezien mijn ervaringen met de oorzaak van pacemakerinfecties (de pocket onder de huid en de draad) zag en zie ik in de draadloze pacemaker een mogelijke oplossing voor dit probleem. Hierna heb ik, met de nodige volharding, Nanostim benaderd om betrokken te raken bij deze nieuwe technologie. Door onze inspanningen zijn we uiteindelijk door Nanostim uitgekozen als een van de eerste ziekenhuizen voor de humane testen met deze draadloze pacemaker. De resultaten hiervan kunt u in meerdere publicaties terugvinden. Afgezien van de patiënten-vergoeding, vermeld in het door u genoemde contract en de vergoeding voor de kosten van indiening bij de METC is er niet betaald voor deze studie. De kosten die betaald zijn voor deze studie zijn uitgekeerd aan het AMC en gebruikt voor het aanstellen van een arts-onderzoeker op dit project. Individuele medewerkers zijn niet betaald door Nanostim voor deze studie noch in het bezit van aandelen of opties van Nanostim (later SJM/Abbott).

Wat mij zelf betreft, pas in een later stadium, toen de studie al was afgerond en wij de nodige ervaring hadden met de draadloze pacemaker, ben ik door verschillende onafhankelijke congresorganisaties en door de nieuwe fabrikant (St. Jude) uitgenodigd voor lezingen (betaald volgens de Eucomed richtlijnen en met toestemming van mijn werkgever). Ook na het ontstaan van de technische mankementen bij Nanostim ben ik doorgegaan met het geven van lezingen (ook nu we 2 jaar verder zijn na het ontstaan van de batterij mankementen) over onze visie en ervaring hoe het beste om te gaan met patiënten met dit probleem. U heeft zelf een van deze lezingen bijgewoond op het EHRA congres in Wenen. Terzijde, deze lezingen over de complicaties worden meestal juist niet betaald, gezien er in de medische wereld (en al helemaal bij de betreffende firma's) nu een maal minder belangstelling is voor negatieve resultaten dan voor positieve. Evengoed blijven wij over Nanostim alsook over de gebreken daarvan presenteren en publiceren.

Juist door het doen van zorgvuldig wetenschappelijk onderzoek en het bijhouden en analyseren van data (zowel voor als na CE-markering) komen dit soort mankementen in een vroeg stadium aan het licht. Door deze aanpak zijn er ondanks de onverwachte mankementen geen ernstige complicaties opgetreden. Overigens wordt de veiligheid in dit soort studies bewaakt door een onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB). Dit is een groep van artsen die niet bij de studie betrokken zijn en toegang

hebben tot alle data om de veiligheid te kunnen controleren. Voor de Nanostim studie was ook een DSMB ingesteld.

Over de risico's op technische problemen zijn de betrokken patiënten voor aanvang van de studie zowel mondeling als schriftelijk geïnformeerd.

Overigens hebben we niet alleen exclusief onderzoek gedaan met de Nanostim pacemaker maar hebben ook direct de tweede fabrikant (Medtronic), die een draadloze pacemaker in ontwikkeling had, benaderd om betrokken te raken bij de eerste mensen studie met deze pacemaker. Ervaringen uit het verleden hebben ons geleerd dat het niet verstandig is om slechts met een fabrikant samen te werken. In de pacemaker industrie worden namelijk wel vaker producten van de markt gehaald door later opgemerkte problemen. Zonder onze deelname aan de studie met de MICRA leadless pacemaker van Medtronic hadden we, voor een aantal van onze Nanostim patiënten met een batterijprobleem, geen goed alternatief gehad.

Zoals eerder aangegeven en na de overige vragen van u gelezen te hebben, wil ik nogmaals mijn standpunt herhalen dat voor een juist en zorgvuldig antwoord op uw vragen de analyse noodzakelijk is die momenteel plaatsvindt op de wereldwijde groep van patiënten in het bezit van een Nanostim pacemaker. Aangezien u ondanks dit advies blijft vasthouden aan uw deadline zal ik (namens de leadless onderzoeksgroep in het AMC, hierna derhalve in meervoud), met de beperkte data die momenteel voor ons beschikbaar is, een zo goed mogelijke analyse proberen te formuleren over de huidige stand van zaken met betrekking tot de Nanostim pacemaker.

In uw vragen verwijst u naar het artikel van Richter et al (Circulation 2018) die concluderen dat er een alarmerend hoog percentage voortijdig batterij falen is van nu 40% tijdens langdurige follow-up. Ook adviseren zij in deze conclusie om patiënten die pacemaker-afhankelijk zijn (lees: geen eigen onderliggend hartritme hebben) deze voortijdig te vervangen.

Dit laatste deel van de conclusie onderschrijven we volledig. Het is dan ook het beleid in het AMC om alle pacemaker-afhankelijke Nanostim patiënten een nieuwe pacemaker te geven. Of patiënten pacemaker-afhankelijk zijn (of worden) wordt iedere drie maanden poliklinisch gecontroleerd door de pacemaker uit te zetten en de patiënten te laten mobiliseren. Uiteraard worden er dan ook elektrische controles op de batterij uitgevoerd. Bij twijfel (bij patiënt of arts) over functioneren van de batterij wordt ook gekozen voor vervanging van de pacemaker. Dit beleid wordt zowel door de steering committee van de LEADLESS-studie als door de device-commissie van de beroepsvereniging (NVVC/NHRA) ondersteund.

De alarmerende percentages van batterij falen (zoals genoemd in Richter et al) komen echter niet overeen met onze eigen data. In het AMC zijn momenteel namelijk 43 Nanostim pacemakers geïmplant. Hiervan hebben 4 pacemakers (10%) voortijdig batterij falen laten zien, verder hebben we tevens bij 4 patiënten (10%) uit voorzorg (ivm pacemaker afhankelijkheid) de Nanostim vervangen. Ook al zouden we aannemen dat deze 4 preventief verwijderde Nanostim pacemakers een falende batterij zouden hebben (wat ze dus niet hadden) dan komt ons totale aantal nu uit op 20%. Dit wijkt sterk af van de door Richter gepubliceerde data. Dit bevreedt ons enigszins aangezien wij eerder met de Nanostim studie begonnen zijn en onze pacemakers dus al langer actief zijn en dus eigenlijk een hoger percentage batterij falen zouden moeten laten zien. Derhalve hebben we in de steering committee aangedrongen op een nieuwe analyse van het batterij probleem. Deze analyse wordt momenteel uitgevoerd en de uitslagen hiervan zijn aanstaande. Gezien bovenstaande discrepantie in aantallen kan u misschien begrijpen waarom we er herhaaldelijk op hebben aangedrongen eerst op deze wereldwijde

analyse te wachten alvorens te spreken over alarmerende berichten. Om u te behoeden te veel mee te gaan in de conclusies van het artikel van Richter willen we met u delen dat het te verwachte percentage batterij falen (bij meer dan 1400 patiënten op dit moment dus met ten minste 2 jaar follow-up) waarschijnlijk tussen de 5 en 10% zal liggen. Hierbij gaan we uit van data die nog niet geanalyseerd en gecontroleerd zijn (oa door monitoring). Voor de exacte cijfers is dus meer tijd nodig.

(Overigens interpreteert u de cijfers van Lakkireddy et al (HeartRhythm 2017) niet correct. U telt hier de pacemakers met een batterij-probleem en de pacemakers die uit voorzorg zijn verwijderd bij elkaar op.)

Wel zijn er concrete uitspraken te doen over de data in het AMC. Er zijn in het AMC tussen december 2012 en oktober 2016 in totaal 43 patiënten geïmplanteerd met een Nanostim pacemaker. Bij 4 patiënten (10%) is tot op heden een batterij falen opgetreden, 3 patiënten hebben een ongecompliceerde verwijdering ondergaan van de Nanostim pacemaker welke vervangen is voor een MICRA pacemaker. De vierde patiënt gaf er de voorkeur aan om tijdelijk zonder actieve pacemaker door het leven te gaan (uiteraard is deze patiënt niet pacemakerafhankelijk). Wij hebben bij 4 andere patiënten (ivm pacemakerafhankelijkheid) de Nanostim uit voorzorg verwijderd en vervangen door een MICRA pacemaker, afgezien van een goed behandelbare liescomplicatie hebben patiënten hier geen complicaties bij gehad. Deze aanpak komt overeen met ons beleid om liefst geen hardware in het hart achter te laten indien er een nieuw intracardiaal device geplaatst moet worden. De overige AMC patiënten met een Nanostim zijn niet pacemakerafhankelijk, dit zijn dus laag-risico patiënten, en worden per 3 maanden gecontroleerd zoals reeds eerder hierboven beschreven. Door deze frequente controle zijn nieuwe problemen snel op te sporen. In verband met de gemiddeld hoge leeftijd (77 jaar) van de patiënten in deze studie zijn er in het verloop van deze studie (nu bijna 6 jaar) een aantal patiënten overleden. Van de patiënten die in de studie zijn overleden is er een natuurlijke doodsoorzaak vastgesteld (lees: niet gerelateerd aan pacemaker problemen). Deze doodsoorzaak wordt niet bepaald door het onderzoeksteam maar door huisarts, behandelend specialist of patholoog anatoom. Op basis van alle bovenstaande gegevens concluderen wij dat het initieel door St Jude Medical vermeldde percentage batterij problemen (0,5%) in onze populatie aanmerkelijk hoger is (10%). Dat de strategie van het AMC om hoog risico patiënten voortijdig te wisselen en de overige patiënten extra te monitoren niet tot veiligheidsproblemen heeft geleid. Er zijn dus ook geen ernstige complicaties opgetreden door deze strategie te volgen. De huidige data geven geen aanleiding deze strategie aan te passen. Na het uitkomen van de wereldwijde Nanostim data zullen wij evalueren of we onze strategie moeten heroverwegen.

We vinden het verder belangrijk het volgende te benadrukken, mede gezien de vragen naar de patiënten risico's en zorgvuldigheid. Alle patiënten met een leadless pacemaker in het AMC (zowel Nanostim en MICRA) zijn op de hoogte van het experimentele karakter van deze technologie. Zij hebben hier patiënten-informatie over gekregen en hiervoor getekend. Het studieprotocol en patiënten-informatie zijn door de onafhankelijke medisch ethische commissie goedgekeurd. De studie is gemeld bij de Nederlandse overheid met de daartoe verplichte documenten. Alle patiënten met een medisch risico (lees pacemaker-afhankelijk) hebben inmiddels een nieuwe pacemaker gekregen, de overige patiënten zijn op de hoogte van het mogelijke batterij probleem en worden extra gemonitord (iedere 3 maanden). Het batterij probleem heeft in het AMC niet geleid tot ernstige complicaties afgezien van de noodzaak tot pacemakerwissel en dus een extra procedure. Wij betreuren dat onze patiënten opnieuw een procedure hebben moeten ondergaan of vaker gecontroleerd moeten worden maar kunnen met deze strategie in ieder geval garant staan voor hun veiligheid. In het AMC zijn inmiddels meer dan 100

patiënten behandeld met een leadless pacemaker (zowel Nanostim als MICRA) en wereldwijd meer dan 10.000 (info Medtronic) de data van deze patiënten laten consequent een gunstiger complicatieprofiel zien dan dat van traditionele pacemakers (afgezien dus van de patiënten met een batterij probleem). Met name op het gebied van infecties (een van de gevaarlijkste pacemaker complicaties) zijn de resultaten zeer positief. Over onze eigen resultaten voor het oplossen van pacemakerinfecties hebben we recent gepubliceerd (Beurskens et al, Heart rhythm 2018). Gezien de positieve resultaten bij de patiënten zonder batterij probleem blijven wij geloven in deze technologie en zullen met alle zorgvuldigheid noodzakelijk voor experimentele technologie dit onderzoek voortzetten. Tevens zijn batterij problemen niet uniek voor leadless pacemakers (in dit geval Nanostim), ook bij het gebruik van traditionele pacemakers en ICD's treden deze regelmatig op. Sinds 2015 hebben zowel Medtronic, St Jude Medical, Boston Scientific en LivaNova in totaal 4 batterij waarschuwingen moeten afgeven voor traditionele transveneuze systemen in verband met risico's voor patiënten veiligheid. Ook bij deze patiënten worden preventieve wissels uitgevoerd en frequentere controles voor laag risico patiënten. Dit geeft aan dat geen enkele medische technologie vrij is van mankementen. Het is onze verantwoordelijkheid als behandelaars en onderzoekers in het AMC hier zo veilig en zorgvuldig mogelijk mee om te gaan. De lessen die wij hier uit leren delen we frequent met collega artsen hetgeen blijkt uit regelmatige publicaties van onze groep over dit onderwerp waarvan in de antwoorden hieronder een aantal voorbeelden. Naar aanleiding van de positieve resultaten in het AMC en in de rest van de wereld (afgezien van de onverwachte batterij problemen in de Nanostim), met name met betrekking tot afname van complicaties, wordt het onderzoek met draadloze pacemakers in het AMC voortgezet en in de toekomst verder uitgebreid.

Verder had u nog een aantal meer gedetailleerde vragen:

In uw vragen suggereert u dat wij in onze publicaties het batterij probleem buiten beschouwing zouden laten of minder ernstig doen voorkomen. In het door u genoemde artikel (Tjong, Knops et.al. Circulation 2018) schrijven we juist: *One battery issue–related complication occurred in the longer term, ultimately leading to the issuing of a battery advisory and redevelopment of battery components. This battery advisory is expected to involve more patients and could have a dominant effect on the overall complication rates of this generation of LCP.* Hiermee laten we het onderwerp zeker niet buiten beschouwing, we geven zelfs aan dat ondanks dat deze analyse slechts 1 batterij probleem omvat we er zeker meer verwachten. Uw uitspraak over ons artikel: *“Maar jullie hebben de batterijproblemen daarbij volledig buiten beschouwing gelaten”* is dus feitelijk onjuist

Tevens hebben we in een andere publicatie (Tjong et.al. Heart Rhythm 2018) het batterij probleem verder onder de aandacht gebracht. Hierbij hebben we onderscheid gemaakt in complicaties met en zonder batterij problemen. Gezien het feit dat het batterij probleem een voor de fabrikant herstelbaar probleem is laat deze data in principe de positieve waarde van draadloze technologie zien. Dit uiteraard niet zonder het huidige technische probleem te bespreken: *The PM advisory of the LCP is a significant issue and is expected to affect most of the LCP patients with implant durations over 2.3 years, much more than the previously reported: 0.5% of the implanted patients (7 of 1423).* In dit artikel vermelden we dat bij 12 uit 154 (=7,8%) de Nanostim vervangen is ivm het batterij probleem.

Ter verheldering van uw vragen over de optimale strategie voor het vervangen van een draadloze pacemaker wil ik u graag verwijzen naar het volgende onderzoek wat we hierover hebben gepubliceerd (Beurskens et.al. Arrhythmia and Electrophysiology review, 2017:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29018521> ). Ter voorkoming van blijvende hardware in het hart zijn wij sterk voorstander van het verwijderen van een draadloze pacemaker bij een lege batterij (zeker voortijdig). De data die wij in dit artikel laten zien ondersteunt deze strategie. De door u aangehaalde strategie om de hardware te laten zitten (zoals beschreven in het artikel van Richter et.al.) vinden wij een slechte oplossing aangezien de kansen op succesvol verwijderen van de hardware in de loop der tijd waarschijnlijk zullen afnemen door aangroei van weefsel. Wel zijn we van mening dat het aannemelijk is dat bij een aanzienlijk deel van de patiënten de draadloze pacemaker ook na lange tijd nog te verwijderen is. Totdat hier meer over bekend is, is het beleid van het AMC al vanaf het begin van de studie deze pacemaker niet bij jonge patiënten te gebruiken (gemiddelde leeftijd van onze leadless patiënten is 77 jaar). Alleen door verder zorgvuldig onderzoek en publicatie van data (zoals wij reeds jaren doen) zal de optimale strategie duidelijk worden.

Uw vraagt tevens of met de wetenschap van nu we de Nanostim een deugdelijk of gebrekkig product vinden. Aangezien de Nanostim pacemaker van de markt gehaald moest worden in verband met een batterij probleem moeten we concluderen dat hier sprake is van een product met gebreken. De Nanostim is ons inziens dan ook in de huidige vorm terecht van de markt gehaald. Zeker als je hierbij meeneemt dat Abbott (heeft St Jude Medical overgenomen) in November 2017 een tweede advisory met betrekking tot Nanostim heeft doen uitgaan over de mogelijkheid van het spontaan loslaten van de docking-button van de pacemaker. Gezien het feit dat de steering committee van de studie heeft geadviseerd dat hierbij sprake is van een verwaarloosbaar medisch risico zijn hier geen additionele acties op ondernomen anders dan de reeds aanwezige verplichting om alle technische mankementen te melden. Zover ons bekend heeft deze laatste advisory wereldwijd niet geleid tot complicaties. Echter ook voor deze conclusie is het noodzakelijk om op de eerder genoemde interim-analyse te wachten.

Alleen na een grondige revisie van het design van de Nanostim pacemaker is het eventueel mogelijk om nieuwe testen te doen met dit device. De draadloze technologie heeft in onze ogen namelijk nog steeds de toekomst. Dit wordt mede ondersteund door de zeer positieve resultaten met de MICRA leadless pacemaker van Medtronic. De Nanostim pacemaker heeft gebreken maar niet de achterliggende technologie.

Op uw vragen over belangenverstremgeling kunnen we met u delen dat bij vrijwel alle publicaties over Nanostim en MICRA de relaties met de industrie staan vermeld. Research grants en patient fee's worden in het AMC, zoals ook voor deze studie, gebruikt voor het aanstellen van arts-onderzoekers en het uitvoeren van het onderzoek. Geen van de AMC onderzoekers heeft aandelen of opties in Nanostim/Abbott.

Met betrekking tot de patiënt fee van € 2000,-: dit is een normale fee. Eerder aan de lage dan aan de hoge kant. Hiermee wordt namelijk het salaris betaald van arts-onderzoekers en ondersteunend personeel dat de studie begeleidt. De vervolgstudie met Nanostim (na CE goedkeuring) had een patiënt fee van minder dan 1000 Euro. Voor deelname aan de adviesraad en steering committee van deze vervolgstudie is er een reguliere vergoeding betaald voor de vergadertijd gekoppeld aan deze activiteiten.

Met betrekking tot de METC: in het oorspronkelijke informed consent stond dat een oogmerk van de studie was om te testen of bij de draadloze pacemaker minder infecties zouden voorkomen, en in een latere passage dat de onderzoekers dat ook verwachtten. Die beide passages vond de METC te wervend.

Met betrekking tot het aantal schapen: de te verwachten complicaties doen zich eigenlijk voor op de meest korte termijn. Namelijk schade bij het plaatsen van de pacemaker of het niet goed doorkomen van de impuls door de pacemaker. Dat geldt natuurlijk niet voor het batterij-falen. Maar meer schapen of een langere follow up hadden daarbij weinig toegevoegde waarde gehad. Het batterijprobleem doet zich namelijk pas na 2 jaar voor. Dierenstudies met zo'n lange follow-up worden in verband met praktische en ethische bezwaren eigenlijk zelden uitgevoerd.

Met betrekking tot de specifieke vragen over patiënten waarbij u datum van overlijden of van complicatie noemt moeten we u mededelen dat dit patiënt specifieke data betreft die mogelijk herleidbaar is tot individuele personen. Hierover kunnen wij uit privacy overwegingen geen uitspraak doen. U zult het derhalve moeten doen met de eerder vermelde data dat de batterij problemen in het AMC niet tot complicaties hebben geleid anders dan de procedure van vervanging zelf. Hierbij nogmaals de kanttekening dat de onderzoekers niet zelf de beoordeling doen van eventuele ernstige complicaties zoals overlijden.

Met betrekking tot uw vragen over de exacte technische achtergrond van de batterij problemen en hoe deze batterij is gekeurd voor gebruik in dieren en mensen studies moet ik u naar de fabrikant verwijzen. Zij zijn in het bezit van deze (deels confidentiële) data.

Samenvattend kunnen we in ieder geval al wel stellen dat ondanks het succes van de leadless pacemakers in het algemeen, de introductie van de Nanostim pacemaker niet het succes was waarop we gerekend hadden. Vooralsnog heeft dit probleem niet tot ernstige complicaties geleid, maar zoals reeds eerder aangegeven, zal voor de zorgvuldigheid ten aanzien van deze uitspraak eerst de aanstaande interim-analyse moeten worden afgewacht. Wel kan ik al zeggen dat wij vinden dat de Nanostim pacemaker terecht van de markt is gehaald. We vinden het als cardiologen buitengewoon vervelend voor onze patiënten dat dit soort incidenten toch optreedt, terwijl blijkbaar alle Europese richtlijnen ter introductie van een nieuw medisch hulpmiddel zijn gevolgd door ons en de fabrikant.

Ten slotte geeft u in uw laatste email aan dat wederhoor voor u erg belangrijk is en dat u ons daar nadrukkelijk de gelegenheid toe wil geven. We maken graag van de mogelijkheid gebruik om uw artikel van commentaar uit onze onderzoeksgroep te voorzien indien we daar de gelegenheid toe krijgen.

Met vriendelijke groet,

Dr. R.E. Knops, cardioloog (mede namens het volledige Leadless onderzoeksteam uit het AMC)