

Aktuelles zu Auffälligkeiten bei Medizinprodukten

Essen, den 30.08.2018

Nanostim: Ernste Probleme mit sondenlosem Herzschrittmacher reißen auch nach Rückruf nicht ab

Nanostim ist ein sogenannter sondenloser Herzschrittmacher der Firma Abbott (St. Jude), der komplett in das Herz implantiert wird. Er wurde seitens des Herstellers mit dem Slogan beworben „Klein. Zuverlässig. Und nur Sie und Ihr Arzt wissen, dass er vorhanden ist“. Doch seit der Markteinführung im Jahr 2013 reißen ernste Probleme mit diesem Produkt nicht ab. Ende 2016 rief Abbott seinen Herzschrittmacher auf Grund eines möglichen Batterieversagens endgültig zurück. Patienten, die bereits einen solchen Herzschrittmacher hatten, sollen in der Folge intensiver überwacht werden bzw. bei manchen Patienten wurde der Herzschrittmacher vorzeitig entfernt (explantiert). Im November 2017 informierte der Hersteller erneut über Probleme mit Nanostim, da es bei der Explantation zu erheblichen Komplikationen kommen kann.

Die Chronologie der Komplikationen macht deutlich, dass dieser Herzschrittmacher keine Marktzulassung hätte erhalten dürfen. Denn bereits zum Zeitpunkt seiner CE-Zertifizierung waren Probleme bekannt. Der Nutzen und die Sicherheit des Nanostim waren vor Markteinführung gegenüber der etablierten herkömmlichen Herzschrittmacher-Versorgung nicht sorgfältig und ausreichend genug klinisch geprüft worden. Bei jährlich über 75.000 Neuimplantationen von Herzschrittmachern allein in Deutschland hätte eine qualitativ hochwertige Studie problemlos durchgeführt werden können. Vielen Patienten wären Risiken und Komplikationen erspart geblieben.

Neben dem sondenlosen Herzschrittmacher Nanostim der Firma Abbott bietet auch die Firma Medtronic seit 2015 einen sondenlosen Herzschrittmacher (Micra) in Europa an.

Herzschrittmacher sind seit Jahrzehnten eine etablierte Behandlungsmethode für Patienten mit pathologisch niedriger Herzfrequenz (Bradykardie). Der Herzschrittmacher stabilisiert den Herzrhythmus und unterstützt das Herz-Kreislauf-System. Implantierbare Herzschrittmacher (HSM) bestehen aus zwei Kernkomponenten, den Sonden (Elektroden) und dem Aggregat. Die Sonden werden in der Innenwand der Herzkammern verankert. Sie messen die Herzfunktion und unterstützen diese durch Abgabe elektrischer Impulse. Über ein Kabel sind die Sonden mit dem Herzschrittmacheraggregat verbunden, das unter der Haut (subkutan) im Bereich des Schlüsselbeins implantiert wird (Gewebetasche). Im Aggregat befinden sich die Steuerungselektronik und die Batterien für die Stromversorgung.

Bei sondenlosen Herzschrittmachern (intrakardiale Pulsgeneratoren), befinden sich Sonde und Aggregat in einem einzigen kompakten Bauteil. Der Herzschrittmacher wird in der rechten Herzkammer verankert. Bei der Implantation wird der Herzschrittmacher von der Leiste aus mit einem Katheter durch die Blutbahn bis zum Herzen geschoben.

Mit der kleinen, integrierten Bauform von Aggregat und Sonden werden – so die Hersteller – Elektrodenprobleme und Entzündungen der Gewebetasche vermieden. Elektrodenprobleme bei Herzschrittmachern sind jedoch selten. Die in der Vergangenheit bekannt gewordenen ernstesten Komplikationen

durch Elektrodenprobleme betrafen allerdings nicht Herzschrittmacher sondern implantierbare Defibrillatoren (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)) mit Defibrillatorelektroden. Diese Systeme können zusätzlich zur Stabilisierung des Herzrhythmus¹ einen Elektroschock bei Kammerflimmern abgeben.¹

Der sondenlose Herzschrittmacher Nanostim wurde im August 2013 CE zertifiziert. Klinische Grundlage für die CE-Zertifizierung war nach unseren Erkenntnissen eine Studie mit 33 Probanden, die über einen Zeitraum von drei Monaten ab der Operation beobachtet wurden (LEADLESS). Eine Kontrollgruppe – also einen Vergleich mit einer Gruppe, die einen herkömmlichen Herzschrittmacher erhalten hat – gab es in dieser Studie nicht. Angesichts der bei Nanostim verwendeten neuen Technologie, die sich noch nicht in der medizinischen Versorgung bewiesen hat, umfasste die Studie nur eine geringe Patientenzahl und einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum². Allerdings zeichneten sich in dieser kleinen Studie bereits deutliche Schwierigkeiten ab. Ein Patient verstarb infolge der Implantation und bei 15 Prozent der Patienten traten Probleme während der Operation auf³.

Bei der anschließenden Studie zur Marktüberwachung (Post Market-Clinical-Follow-Up-Studie (PMCF)), die in Europa durchgeführt wurde, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Flüssigkeitsansammlungen im Herzbeutel durch Löcher in der Herzwand (Perikardergüsse durch Perforationen). Die Studie wurde daraufhin mehrmals unterbrochen und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichte zwei dringende Sicherheitshinweise des Herstellers, die im Ergebnis zu einem Implantationsstopp führten^{4,5}.

In einer weiteren Studie zum Nanostim (LEADLESS II) mit 526 Probanden wird über eine Rate von 6,5 Prozent schwerwiegenden ernstesten Ereignissen berichtet. Das betraf vor allem Fälle, in denen der Herzschrittmacher in der Herzkammer verrutschte und neu positioniert werden musste (erneute Operation) sowie Perforationen und Blutungen. In über einem Prozent der Fälle kam es dabei zu einer Ablösung des Implantats aus der Innenwand der Herzkammer. Die abgelösten Herzschrittmacher wanderten in die Lungenarterie oder in die Femoralvene und mussten dort operativ geborgen werden⁶. Die abgelösten Herzschrittmacher hätten in das Blutgefäßsystem rutschen und somit lebensbedrohlich sein können.

In den USA ist der Nanostim-Herzschrittmacher nicht zugelassen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA äußerte insbesondere Bedenken über die Langzeiteffektivität und Langzeitsicherheit des Produktes. Für die Stabilität der Stromversorgung, die vom Hersteller für ca. 12 Jahre angenommen

¹ Annual Statistical Report 2013 - 2016, Swedish ICD & Pacemaker Registry

² Zum Vergleich: Zur Zulassung eines konventionellen Herzschrittmachers mit neuen Sonden hat derselbe Hersteller in den USA eine Zulassungsstudie mit 920 Patienten durchgeführt (Summary of Safety and Effectiveness data (SSED) zum PMA P140033; https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140033B.pdf)

³ Reddy et.al.; Permanent Leadless Cardiac Pacing: results of the LEADLESS Trial; Circulation, Online veröffentlicht am 14.03.2014, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006987

⁴ BfArM; Korrektive Maßnahme für Nanostim Leadless Pacemaker und Einführbesteck, St. Jude Medical, 09.09.2014; Ref.: 04254/14

⁵ BfArM; Folgeinformation zum Produkt Nanostim™ Nanostim™ elektrodenloser Herzschrittmacher und Einführsystem-Katheter, St. Jude Medical, 10.03.2015, Ref.: 04254/14

⁶ Reddy et.al.; Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker; N Engl J med (2015); 373; 12: 1125 - 1135

wird, lägen nur theoretische Abschätzungen vor. Auch sei nicht klar, ob der Nanostim am Ende seiner Lebenszeit wieder sicher mit dem dafür vorgesehenem Werkzeug entfernt werden könne⁷.

Es zeigt sich, dass diese Bedenken durchaus begründet waren. Ende 2016 veröffentlichte der Hersteller Abbott einen Sicherheitshinweis. Darin rief das Unternehmen noch nicht implantierte Nanostim-Herzschrittmacher vom Markt zurück und warnte vor einer weiteren Implantation des Gerätes. Grund dafür war ein vorzeitiges Batterieversagen, so dass 0,5 Prozent aller Geräte bereits nach 2,5 – 3 Jahren nicht mehr ordnungsgemäß funktionierten und stillgelegt werden mussten⁸.

Im November 2017 unterrichtete das Unternehmen dann über eine weitere ernste Komplikation, diesmal mit dem sogenannten Andockknopf. Dieser befindet sich am Herzschrittmacher und wird zur Explantation des Herzschrittmachers aus der Herzkammer benötigt. In einigen Fällen wurde über die Ablösung dieses Knopfes vom Herzschrittmacher berichtet. In einem Fall wanderte der Knopf offensichtlich in die Pulmonalarterie⁹.

Um die Sicherheit von Medizinprodukten zu erhöhen – und Probleme wie bei Nanostim zu vermeiden – sollen die Anforderungen an die CE-Zertifizierung insbesondere von Hochrisiko-Produkten verschärft werden. Das sieht die europäische Verordnung für Medizinprodukte (MDR) vor, die am 25. Mai 2017 in Kraft getreten und ab Mai 2020 für die Mitgliedsstaaten verbindlich ist. Die Vorgaben für klinische Studien sollen klarer und strenger werden und die klinischen Ergebnisse sollen durch ein unabhängiges Expertenteam bewertet werden. Ob damit mehr Sicherheit bei Medizinprodukten erreicht wird, hängt wesentlich davon ab, wie die Verordnung in den Mitgliedsstaaten der EU umgesetzt werden wird.

⁷ FDA: FDA EXECUTIVE SUMMARY MEMORANDUM General Issues: Leadless Pacemaker Devices; Februar 2016; <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevices/medicaldevicesadvisorycommittee/circulatorysystemdevicespanel/ucm485093.pdf>

⁸ BfArM: Dringende Sicherheitsmitteilung für Nanostim Leadless Cardiac Pacemaker (LCP) / Modellnummer S1DLCP, St. Jude Medical; 3.11.2016; Ref.: 08980/16

⁹ BfArM: Dringende Sicherheitsinformation zu S1DLCP Nanostim Leadless Pacemaker von S.. Jude Medical-CRMD; 28.11.2017; Ref: 111370/17