

# Rapid Titration of VNS Therapy™ Reduces Time-To-Response in Epilepsy

Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.

## Punto chiave 1

La velocità di titolazione influenza l'insorgenza della risposta alla VNS Therapy™. In questa analisi retrospettiva, i pazienti che sono stati titolati a 1,625 mA a una velocità conforme al protocollo standard riportato nell'etichetta del produttore hanno ottenuto una risposta alla VNS Therapy più rapida rispetto ai soggetti titolati a velocità inferiori.

### Hazard Ratio (Rapporto di rischio) di tutti i soggetti

	Stima	Intervallo di confidenza
Veloce vs Lento	1,845	1,121; 3,035
Veloce vs medio	2,225	1,246; 3,971
Medio vs Lento	0,829	0,518; 1,327

### Hazard Ratio (Rapporto di rischio) dei soli Responders

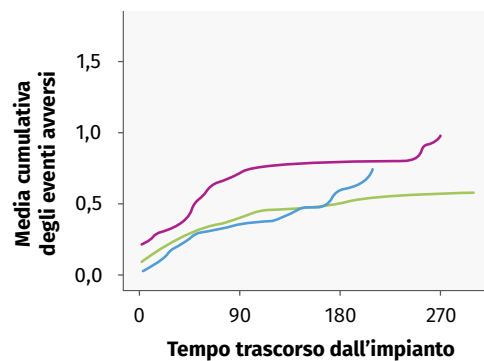
	Stima	Intervallo di confidenza
Veloce vs Lento	4,536	2,769; 7,430
Veloce vs medio	1,955	1,158; 3,299
Medio vs Lento	2,320	1,514; 3,555

La titolazione rapida alla dose target (<3 mesi) è stata associata a un tempo di risposta più breve rispetto alla titolazione "media" (3-6 mesi) e "lenta" (>6 mesi). Questo effetto è stato rafforzato nella valutazione della popolazione di pazienti che alla fine hanno risposto alla VNS Therapy, rispetto a tutti i soggetti.

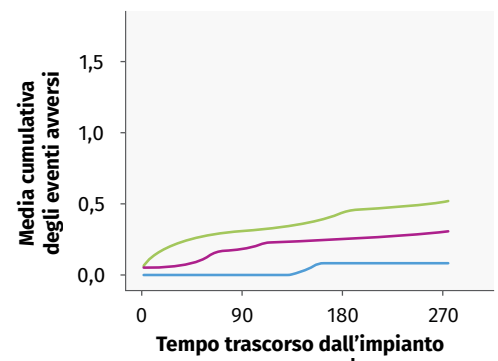
## Punto chiave 2

Sebbene la titolazione sia spesso rallentata dalla poca tolleranza individuale dei soggetti per gli effetti collaterali, il tasso cumulativo di effetti collaterali segnalati durante la titolazione più rapida peggiora solo in parte negli adulti e non peggiora nei bambini.

### Adulti



### Bambini



#### Dose di Stimolazione

- Veloce: <3 mesi
- Medio: 3-6 mesi
- Lento: >6 mesi

### Conteggio dei pazienti a ogni follow-up

Escludendo l'esperienza pre-commercializzazione della VNS Therapy, la velocità di titolazione negli adulti e nei bambini non sono stati evidenziati differenti tassi di eventi avversi.

Dose di Stimolazione	T=0	T=90	T=180
Lento	299	292	260
Medio	40	39	29
Veloce	40	44	19

### Conteggio dei pazienti a ogni follow-up

Dose di Stimolazione	T=0	T=90	T=180
Lento	143	141	140
Medio	36	36	36
Veloce	18	18	14

## Study Summary

### Obiettivo

Le comuni strategie di titolazione per la stimolazione del nervo vago (VNS) danno priorità al monitoraggio della tollerabilità durante piccoli aumenti dell'intensità di stimolazione per diversi mesi. La classificazione della tollerabilità si basa in parte sulla velocità con cui gli effetti collaterali possono essere percepiti e segnalati dai pazienti e sull'insorgenza ritardata dei benefici clinici della VNS Therapy. Un'eccessiva cautela durante la fase di titolazione può ritardare significativamente il dosaggio target o impedire al paziente di raggiungere completamente le dose terapeutica. Questo studio mirava a caratterizzare la relazione tra la velocità di titolazione e l'insorgenza della risposta clinica alla VNS Therapy.

### Metodo

Per questo lavoro sono stati valutati un totale di 1178 soggetti provenienti da studi clinici sponsorizzati da LivaNova. Sebbene il modello preferito per questo tipo di analisi sia il modello dei rischi proporzionali di Cox, la popolazione in studio non ha soddisfatto l'ipotesi chiave dei "Proportional Hazards". I Non-proportional Hazards sono stati corretti con una funzione di ponderazione e la regressione di Cox ponderata è stata utilizzata per valutare le differenze tra le strategie di titolazione più aggressive e quelle più conservative. La dose target è stata definita empiricamente come una corrente di uscita di 1,625 mA, secondo i risultati di Fahoum et al 2022. I dati relativi agli esiti e al dosaggio a livello di paziente sono stati suddivisi in coorti veloci (<3 mesi), medie (3-6 mesi) e lente (>6 mesi) in base alla velocità di titolazione.

### Risultati

Il modello statistico ha rivelato una relazione significativa tra la velocità di titolazione e l'insorgenza della risposta clinica, definita come una riduzione del 50% rispetto al basale della frequenza delle crisi. La titolazione rapida ha dato luogo a una risposta significativamente più rapida rispetto alle velocità di titolazione medie (CI 1,16-3,30) o basse (CI 1,12-3,04). Questo effetto è stato maggiore se analizzato solo nei soggetti rispondenti alla VNS Therapy. La frequenza degli eventi avversi segnalati tra le varie coorti tendeva verso tassi più elevati di eventi avversi negli adulti che venivano titolati rapidamente; tuttavia, la popolazione pediatrica sembrava essere più tollerante alla titolazione a qualsiasi velocità.

### Conclusioni

Questa analisi indica che una titolazione più rapida produce un'insorgenza più rapida dei benefici clinici ed è particolarmente pratica nella popolazione pediatrica, sebbene sia ancora possibile giustificare i tentativi di accelerare la titolazione per adulti. Il gruppo a titolazione rapida in questa analisi è coerente con il "Protocollo standard" della VNS Therapy, quindi si dovrebbe cercare di seguire l'etichettatura della terapia VNS se tale titolazione è tollerata.

### Limiti

Il limite principale di questa analisi retrospettiva è l'utilizzo dei dati raccolti da una serie di studi clinici sulla VNS Therapy. Gli studi includevano disegni interventistici e osservazionali, diverse durate di follow-up, pazienti targettizzati con profili demografici leggermente diversi e i metodi per la raccolta dei dati non erano uniformi in tutti gli studi. Nessuno di questi studi è stato progettato in modo prospettico per valutare la relazione tra i parametri della VNS Therapy e la risposta clinica.



Clicca qui o scansiona  
il codice QR per  
leggere l'intero  
documento

## Brief Summary<sup>1</sup> of Safety Information for the VNS Therapy™ System

[Indicazioni per l'epilessia] (Febbraio 2021)

### 1. USO PREVISTO/INDICAZIONI

Epilessia (non USA): il Sistema VNS Therapy è indicato per essere utilizzato come terapia coadiuvante nella riduzione della frequenza delle crisi in pazienti il cui disturbo epilettico sia dominato da crisi parziali (con o senza generalizzazione secondaria) o crisi generalizzate refrattarie ai farmaci antiepilettici. AspireSR™, SenTiva™ e SenTiva DUO™ sono dotati della modalità di stimolazione automatica, indicata per pazienti che hanno manifestato crisi associate ad aumenti del ritmo cardiaco noti come tachicardia icale.

### 2. CONTROINDICAZIONI

**Vagotomia:** il Sistema VNS Therapy non può essere utilizzato in pazienti sottoposti a vagotomia cervicale sinistra o bilaterale.

**Diatermia:** non sottoporre i pazienti che hanno subito l'impianto del Sistema VNS Therapy a diatermia a onde corte, a microonde o a ultrasuoni. La diagnostica a ultrasuoni non è controindicata.

### 3. AVVERTENZE – INFORMAZIONI GENERALI

I medici dovranno informare i pazienti di tutti i rischi ed eventi avversi potenziali trattati nei manuali del medico. Questo documento non intende sostituire i manuali completi del medico.

Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia del Sistema VNS Therapy per usi diversi da quelli descritti nelle sezioni "Usi previsti/indicazioni" dei manuali del medico.

La sicurezza e l'efficacia del Sistema VNS Therapy in pazienti affetti da disfunzione predisposta dei sistemi di conduzione cardiaca (via di rientro) non sono state stabilite. Si consigliano elettrocardiogrammi post impianto e monitoraggio Holter, se indicati clinicamente.

I pazienti con determinate aritmie cardiache latenti sono a rischio di bradicardia postoperatoria.

È importante seguire le procedure di impianto consigliate e i test intraoperatori relativi ai prodotti descritti nella sezione Procedura di impianto nel manuale del medico. Durante la Diagnostica di sistema intraoperatoria (Test dell'elettrocatterete), si sono verificati episodi poco frequenti di bradicardia e/o asistolia. In presenza di asistolia, bradicardia grave (frequenza cardiaca <40 bpm) o variazioni clinicamente significative della frequenza cardiaca durante la Diagnostica del sistema (Test dell'elettrocatterete) o durante l'inizio della stimolazione, i medici dovranno essere pronti a seguire le linee guida ACLS (Advanced Cardiac Life Support, supporto vitale cardiaco avanzato).

Con la stimolazione attiva possono verificarsi difficoltà di deglutizione (disfagia) e, con l'aumento delle difficoltà di deglutizione, possono verificarsi fenomeni di aspirazione. I pazienti con problemi preesistenti di deglutizione sono a maggiore rischio di aspirazione.

Durante il funzionamento del Sistema VNS Therapy si possono verificare episodi di dispnea (respiro corto). I pazienti affetti da insufficienze o malattie polmonari latenti, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva o l'asma, possono essere a maggiore rischio di dispnea.

I pazienti affetti da apnea ostruttiva del sonno (OSA) possono manifestare un aumento degli eventi apneici durante la stimolazione. La riduzione della frequenza dello stimolo o il prolungamento del tempo di disattivazione possono prevenire l'esacerbazione dell'apnea ostruttiva del sonno. La stimolazione del nervo vago può inoltre causare l'apnea del sonno come sintomo d'esordio in pazienti ai quali non è mai stato diagnosticato questo disturbo.

Il malfunzionamento del dispositivo può causare una stimolazione dolorosa o una stimolazione a corrente continua. In entrambi i casi si possono verificare lesioni nervose. I pazienti devono apprendere l'uso del magnete per interrompere la stimolazione in caso di malfunzionamento sospetto e contattare successivamente il proprio medico curante per ulteriori valutazioni.

I pazienti a cui è stato impiantato il Sistema VNS Therapy o qualunque componente di quest'ultimo devono essere sottoposti a procedure RM solo come descritto nelle istruzioni per l'uso RM con il Sistema VNS Therapy. Se si deve eseguire una scansione con bobina a RF trasmittente di tipo "body coil" in alcuni casi è necessario un intervento per rimuovere il Sistema VNS Therapy.

La stimolazione eccessiva durante un ciclo di lavoro in eccesso (ovvero un ciclo in cui il tempo di attivazione è superiore al tempo di disattivazione) e la stimolazione ad alta frequenza (ovvero una stimolazione a frequenza  $\geq 50$  Hz) ha causato lesioni nervose degenerative in animali da laboratorio.

I pazienti che manipolano il generatore o l'elettrocatterete attraverso la pelle (Sindrome di Twiddler) potrebbero danneggiare o scollegare l'elettrocatterete dal generatore e/o causare eventuali lesioni al nervo vago.

La Wand, il Programmer e il magnete del paziente non sono dispositivi sicuri per la RM. Questi dispositivi non devono essere introdotti nella sala dello scanner RM in quanto potrebbero essere scagliati nell'ambiente.

**Solo per generatori AutoStim:** la modalità AutoStim non deve essere utilizzata in pazienti con aritmie cardiache clinicamente significative o in caso di trattamenti che interferiscono con le normali risposte di frequenza cardiaca intrinseca (ad es. dipendenza da pacemaker, defibrillatore impiantabile, farmaci adrenergici beta-bloccanti). Inoltre, i pazienti non devono avere anamnesi di incompetenza cronotropica [comunemente osservata nei pazienti con bradicardia sostenuta (frequenza cardiaca <50 bpm)].

### 4. AVVERTENZE – EPILESSIA

Il Sistema VNS Therapy deve essere prescritto e monitorato esclusivamente da un medico esperto nella gestione delle crisi e nell'uso del presente dispositivo. Il dispositivo deve essere impiantato esclusivamente da un medico esperto nella chirurgia della guaina carotidea, che abbia ricevuto una formazione specifica per l'impianto del presente dispositivo.

Il Sistema VNS Therapy non è terapeutico. I medici devono comunicare ai pazienti che il Sistema VNS Therapy non rappresenta una cura per l'epilessia e che, poiché le crisi possono verificarsi inaspettatamente, è necessario consultare un medico prima di intraprendere senza supervisione attività come la guida, il nuoto, il bagno e sport faticosi che possono mettere in pericolo il paziente o terzi.

Casi di morte improvvisa e inattesa in soggetti epilettici (SUDEP): all'agosto 1996 si sono verificati 10 casi di morte improvvisa e inattesa (sicuri, probabili e possibili) tra i 1.000 pazienti sottoposti all'impianto del dispositivo VNS Therapy e al relativo trattamento. Durante questo periodo, tali pazienti avevano accumulato un'esposizione di 2.017 anni-paziente. Alcuni di questi decessi potrebbero essere stati causati da crisi non osservate, manifestatesi, per esempio, durante la notte. Questo numero rappresenta un'incidenza di 5 morti SUDEP sicure, probabili e possibili per 1.000 anni-paziente. Sebbene questo indice superi quello previsto nella popolazione sana (non epilettica) di età e sesso uguali, esso rientra nell'intervallo stimato per i pazienti epilettici non sottoposti a stimolazione del nervo vago, che va da 1,3 morti SUDEP per la popolazione epilettica generale a 3,5 (sicure e probabili) per una popolazione arruolata in un recente studio clinico relativo a un farmaco antiepilettico (FAE) simile alla coorte del Sistema VNS Therapy, fino a 9,3 per pazienti affetti da epilessia medicamente non trattabile e candidati a interventi di chirurgia dell'epilessia.

### 5. PRECAUZIONI – INFORMAZIONI GENERALI

I medici devono informare i pazienti di tutti i rischi ed eventi avversi potenziali trattati nei manuali del medico relativi al Sistema VNS Therapy.

Il medico prescrivente deve avere maturato l'esperienza necessaria nella diagnosi e nel trattamento della depressione e dell'epilessia e deve essere in grado di programmare e usare il Sistema VNS Therapy.

I medici incaricati dell'impianto del Sistema VNS Therapy devono essere esperti nella chirurgia della guaina carotidea e devono aver ricevuto una formazione per le tecniche chirurgiche relative all'impianto del Sistema VNS Therapy.

La sicurezza e l'efficacia del Sistema VNS Therapy non sono state accertate per l'uso durante la gravidanza. Il Sistema VNS Therapy deve essere utilizzato in gravidanza solo se realmente necessario.

Il Sistema VNS Therapy è indicato esclusivamente per la stimolazione del nervo vago sinistro nella zona del collo entro la guaina carotidea. Il Sistema VNS Therapy è indicato esclusivamente per la stimolazione del nervo vago sinistro al di sotto della biforcazione tra i rami cardiaci cervicali inferiore e superiore e il nervo vago.

È importante attenersi alle procedure di controllo delle infezioni. Le infezioni associate a qualsiasi dispositivo impiantato sono difficili da trattare e potrebbero rendere necessario l'espianto del dispositivo. È necessario somministrare al paziente una terapia antibiotica preoperatoria. Il chirurgo deve assicurarsi che tutti gli strumenti siano sterili prima dell'intervento. I bambini (<12 anni) possono avere un rischio maggiore di infezione rispetto ai pazienti adolescenti e adulti ( $\geq 12$ ). È da sottolineare l'importanza dell'attento monitoraggio delle infezioni del sito chirurgico, nonché di evitarne la manipolazione post-impianto nei bambini.

Il Sistema VNS Therapy può interferire con il funzionamento di altri dispositivi medici impiantati, quali ad esempio pacemaker cardiaci e defibrillatori. Tra i possibili effetti si annoverano problemi di rilevamento e risposte inadeguate del dispositivo. Se per il paziente si rende necessario l'impianto concomitante di pacemaker, defibrillatori o altri tipi di stimolatori impiantabili, può essere indicata la programmazione accurata di ciascun dispositivo per ottimizzare i benefici che il paziente può trarre da ciascuno di essi. L'inversione della polarità dell'elettrocatterete è stata associata al possibile aumento della bradicardia in studi condotti su animali. È importante che gli elettrodi siano collegati al nervo vago sinistro secondo il corretto orientamento. È inoltre importante controllare che gli elettrocattereti con doppio spinotto di connessione siano correttamente inseriti (fascia di punti di reperi bianca al connettore positivo) nelle prese per elettrocatterete del generatore.

Il paziente può fare uso di un tutore per il collo per la prima settimana, in modo da garantire la corretta stabilizzazione dell'elettrocatterete.

Non programmare il Sistema VNS Therapy per un tempo di attivazione o un trattamento di stimolazione periodica per almeno 14 giorni dal primo impianto o dalla sostituzione del dispositivo.

Per i modelli 100, 101, 102 e 102R, non usare frequenze pari a 5 Hz o inferiori per la stimolazione a lungo termine.

Il ripristino del generatore di impulsi causa lo spegnimento del dispositivo (corrente di uscita = 0 mA). Nei modelli 100, 101, 102 e 102R il ripristino del generatore di impulsi causa la perdita della cronologia del dispositivo. I fumatori possono presentare un maggiore rischio di irritazione della laringe.

**Solo per generatori con modalità AutoStim:** nei dispositivi che rilevano variazioni della frequenza cardiaca, l'individuazione di falsi positivi può causare stimolazioni indesiderate. Esempi in cui la frequenza cardiaca potrebbe incrementare includono esercizio e attività fisica, alterazioni autonomiche normali nella frequenza cardiaca, sia da svegli sia nel sonno, ecc.

**Solo generatori con AutoStim:** per la funzione AutoStim, l'ubicazione fisica del dispositivo influisce in maniera critica sull'abilità dello stesso di rilevare correttamente i battiti cardiaci. Pertanto, prestare la massima attenzione durante il processo di selezione del sito d'impianto indicato nella Procedura di impianto. Notare che la procedura di selezione dell'ubicazione dell'impianto può essere eseguita prima dell'operazione nell'ambito della preparazione chirurgica del paziente.

**Solo per il modello 1000/1000-D:** poiché la funzione Programmazione pianificata consente al generatore di erogare la terapia aumentando a intervalli pianificati, potrebbe non essere appropriata per l'uso in pazienti non in grado di comunicare o di utilizzare il magnete del paziente per interrompere la stimolazione non desiderata. Allo stesso modo, prestare attenzione nell'uso di questa funzione in pazienti con anamnesi di apnea ostruttiva del sonno, respiro corto, tosse, difficoltà di deglutizione o aspirazione.

### 6. PERICOLI AMBIENTALI E TERAPEUTICI

I pazienti devono prestare la dovuta attenzione a evitare dispositivi che generano un forte campo elettrico o magnetico. Se il generatore smette di funzionare in presenza di interferenze elettromagnetiche (EMI), allontanandolo dal sistema si può ripristinarne il funzionamento normale.

Il funzionamento del sistema VNS Therapy **deve essere sempre controllato** eseguendo la diagnostica del dispositivo dopo le procedure descritte nei manuali del medico.

Per una chiara acquisizione delle immagini durante le procedure di mammografia potrebbe essere necessario fare assumere alla paziente una posizione particolare a causa dell'ubicazione del generatore nel torace.

Le radiazioni terapeutiche possono danneggiare la circuitria del generatore. Le fonti di tali radiazioni includono le radiazioni terapeutiche, i macchinari per cobaltoterapia e gli acceleratori lineari. L'effetto delle radiazioni è cumulativo; il dosaggio totale determina l'entità del danno. L'effetto dell'esposizione a tali radiazioni può variare da un disturbo temporaneo a un danno permanente e può essere non immediatamente rilevabile.

La defibrillazione esterna può danneggiare il generatore.

L'uso di elettrochirurgia [elettrocattero o dispositivi per ablazione a radiofrequenza (RF)] può danneggiare il generatore.

Occorre evitare di eseguire una risonanza magnetica (RM) tramite bobina di trasmissione a radiofrequenza per applicazione corporea nel caso di determinate configurazioni del dispositivo VNS Therapy o in altre condizioni specifiche. Il riscaldamento dell'elettrocatterete causato dalla bobina di trasmissione a radiofrequenza per applicazione corporea durante la RM può causare gravi lesioni. Il campo statico, il gradiente e il campo elettromagnetico a radiofrequenza (RF) associati alle procedure di RM possono modificare le impostazioni del generatore (ad es. ripristinare i parametri predefiniti) o attivare il dispositivo VNS se l'uscita della Modalità Magnete rimane su "ON". Alcune bobine per l'applicazione sulla testa dei sistemi per risonanza magnetica (RM) funzionano solo in modalità ricevente e richiedono l'uso di una bobina a RF trasmittente di tipo "body coil". Altri sistemi RM fanno uso di una bobina RF ricevente-trasmittente per l'applicazione sulla testa. Le bobine locali o di superficie possono anche essere bobine RF esclusivamente riceventi che richiedono l'uso di una bobina RF trasmittente per applicazione corporea per la RM. **L'uso di una bobina RF ricevente non altera la pericolosità delle bobine RF trasmissenti per applicazione corporea.** Evitare di esporre il Sistema VNS Therapy a bobine RF trasmissenti. NON eseguire scansioni RM utilizzando bobine RF trasmissenti nelle zone di esclusione specificate. Consultare le istruzioni per l'uso della RM con il Sistema VNS Therapy per maggiori informazioni o istruzioni su casi speciali, come ad esempio fratture dell'elettrocatterete o Sistemi VNS Therapy parzialmente impiantati.

La litotripsia extracorporea a onda d'urto può danneggiare il generatore. Nel caso in cui sia necessario l'uso di ultrasuonoterapia, evitare di posizionare l'area del corpo nella quale è impiantato il generatore in un bagno d'acqua o dove può essere esposta alla terapia a ultrasuoni. Se fosse impossibile evitare tale posizione, programmare l'uscita del generatore a 0 mA per il trattamento e, dopo la terapia, riprogrammare il generatore secondo i parametri originali.

Se il paziente riceve un trattamento medico per il quale si richiede il passaggio di corrente attraverso il corpo [ad esempio da un'unità per stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS)], l'uscita del generatore deve essere impostata a 0 mA o il funzionamento del generatore deve essere controllato durante le fasi iniziali del trattamento.

L'ultrasuonoterapia di routine può danneggiare il generatore e può essere inavvertitamente concentrata dal dispositivo e, di conseguenza, costituire un pericolo per il paziente.

Per informazioni complete relative ad ambienti professionali e domiciliari, telefoni cellulari, altri pericoli ambientali, altri dispositivi e monitor per elettrocardiogramma (ECG), fare riferimento ai manuali del medico.

### 7. EVENTI AVVERSI – EPILESSIA

Gli eventi avversi statisticamente significativi riportati durante gli studi clinici sono elencati di seguito in ordine alfabetico: atassia (perdita della capacità di coordinazione del movimento muscolare); dispepsia (indigestione); dispnea (difficoltà di respirazione, respiro corto); dolore; faringite (infiammazione della gola e della faringe); incremento della tosse; infezione; insonnia (impossibilità di dormire); ipoestesia (riduzione parziale o totale della sensibilità); laringismo (spasmi alla gola e alla laringe); nausea; parestesia (formicolio della pelle); raucedine (alterazione della voce); vomito. Le indagini cliniche sulla modalità AutoStim hanno evidenziato eventi avversi simili.

26-0009-0100/6 (AUS) – 1

**LIVANOVA USA, INC.**  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, Stati Uniti  
Tel: +1 (281) 228-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
www.livanova.com

**LIVANOVA BELGIUM NV**  
Ikaroslaan 83  
B-1930 Zaventem,  
BELGIO  
Tel: +3272209593  
Fax: +3272206053  
www.VNSTherapy.co.uk

<sup>1</sup> I dati contenuti in questo breve riassunto per medici sono citazioni parziali di informazioni importanti di prescrizione tratte dai manuali per il medico. (Copie dei manuali del medico e del paziente di VNS Therapy sono disponibili all'indirizzo www.livanova.com). Tali informazioni non intendono sostituire un'attenta lettura del materiale presentato nei manuali del medico del Sistema VNS Therapy e dei relativi componenti, né contengono tutte le informazioni pertinenti all'uso del prodotto, a potenziali problemi di sicurezza e alle prestazioni.



**LivaNova**  
**Epilepsy**



Tutti i marchi e i nomi commerciali sono di proprietà di LivaNova o delle sue consociate consolidate e sono protetti dalle leggi sulla proprietà intellettuale vigenti. Solo per ragioni di convenienza i marchi e i nomi commerciali di LivaNova possono apparire senza simboli ® o TM, ma tali riferimenti non intendono indicare in alcun modo che LivaNova non farà valere, nella misura massima prevista dalla legge applicabile, i diritti di LivaNova su tali marchi e nomi commerciali. Per l'uso o la riproduzione di tali diritti di proprietà intellettuale è necessaria la preventiva autorizzazione di Livanova. IM-7601275-EPI\_D-IT