

Behandeling van cardiomyopathie door suppressie van frequente ventriculaire complexen - een prospectieve gerandomiseerde klinische studie

Gepubliceerd: 23-12-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het primaire doel van de studie is om aan te tonen dat PVC suppressietherapie toegevoegd aan standaard hartfalen behandeling de cardiale systolische functie, bepaald middels kwantitatieve echocardiografie, verbetert bij patiënten met idiopathische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van PVC geïnduceerde cardiomyopathie

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

1) Prematuur ventriculair complex geïnduceerde cardiomyopathie 2) Hartfalen door kamerextrasystolen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw en researchgelden voortkomend uit door de industrie gesponsorde studies verricht op de afdeling cardiologie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiomyopathie, Frequent, Prematuur ventriculair complex, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De absolute verandering van cardiale functie op basis van de echocardiografische parameter: linker ventrikel ejectie fractie (LVEF), gemeten middels de modified Simpsons* rule, bij baseline ten opzichte van 6 maanden follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

- Absolute verandering van cardiale functie op basis van andere echocardiografische parameters: linker ventrikel einddiastolische diameter (LVEDD), linker ventrikel eindsystolische diameter (LVESD), linker ventrikel einddiastolisch volume (LVEDV) en linker ventrikel eindsystolisch volume (LVESV), bij baseline ten opzichte van 6 maanden follow-up.
- Absolute verandering van functionele capaciteit, gebaseerd op de NYHA functionele klasse bij baseline ten opzichte 6 maanden follow-up.
- Absolute verandering van inspanningstolerantie, gebaseerd op de 6 minuten loopafstand bij baseline ten opzichte van 6 maanden follow-up.
- Absolute verandering van kwaliteit van leven, gebaseerd op de Minnestoa Living with Heart failure vragenlijst score bij baseline ten opzichte van 6 maanden follow-up.
- Absolute verandering in de NT-proBNP waarde, gebaseerd op de plasma NT-proBNP

waarde bij baseline ten opzichte van 6 maanden

follow-up.

- Absolute verandering van PVC last, gebaseerd op de PVC frequentie bij

baseline ten opzichte van 6 maanden follow-up.

- Aantal en soort complicaties van PVC suppressie therapie.

- Kosteneffectiviteit: zorgkosten gedurende 1 jaar follow up en

effectiviteit gemeten als quality adjusted life years (QALY)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen is verantwoordelijk voor substantiële morbiditeit en mortaliteit in de westerse wereld. Daarnaast zorgt het voor een behoorlijke financiële belasting binnen de gezondheidszorg. Ondanks belangrijke vooruitgang in de behandeling van hartfalen blijft de prognose in het algemeen matig en de kwaliteit van leven significant verminderd. De oorzaken van hartfalen zijn divers. Identificatie van het onderliggende pathofysiologische mechanisme is essentieel, omdat bij sommige patiënten sprake kan zijn van een reversibele cardiomyopathie (CMP) die genezen kan worden door middel van specifieke patiëntgerichte therapie. Het huidige onderzoeksproject gaat zich richten op frequente premature ventriculaire complexen (PVCs) als oorzaak voor linker ventrikel (LV) disfunctie. Dit is een potentieel reversibele CMP die vrij onbekend is binnen de cardiologische gemeenschap.

Frequente ventriculaire ectopie in de afwezigheid van structureel hartlijden wordt over het algemeen beschouwd als een benigne bevinding zonder enige prognostische betekenis. Suppressie van PVCs met anti-aritmica of katheterablatie wordt daarom gewoonlijk alleen overwogen indien PVCs erg symptomatisch zijn. Recente data suggereren echter dat frequente monomorfe PVCs een vorm van CMP kunnen veroorzaken die reversibel zou kunnen zijn door suppressie van de ectopische focus. Daarnaast suggereert de hoge prevalentie van frequente PVCs bij patiënten met hartziekte dat PVC geïnduceerde CMP een regelmatig voorkomende aandoening is. Suppressie van frequente monomorfe PVCs met het doel de LV systolische functie te verbeteren zou daarom kunnen verrijzen als een nieuwe en effectieve behandelingsstrategie voor patiënten met hartfalen.

Bij de behandeling van PVCs worden beta-blokkers in principe beschouwd als de eerste lijn therapie. Patiënten met hartfalen gebruiken in verband met hun onderliggende hartziekte al beta-blokkers als standaard therapie. Andere anti-aritmica kunnen worden toegepast indien beta-blokkers niet effectief zijn. Anti-aritmica anders dan beta-blokkers die effectief zijn tegen PVCs zijn echter bij patiënten met verminderde LV functie of gecontraïndiceerd (klasse 1c) of kunnen tot veel (aritmische) bijwerkingen leiden (klasse 3). Bij patiënten met LV disfunctie en frequente monomorfe PVCs kunnen lange termijn medicamenteuze therapie en de potentiële (aritmische) bijwerkingen van anti-aritmica vermeden worden door gebruik te maken van katheterablatie als eerste alternatief. Radiofrequente katheterablatie is een geaccepteerde, frequent toegepaste, veilige, effectieve en potentieel curatieve behandeling voor symptomatische beta-blokkerresistente PVCs. Het is ook al veilig en effectief toegepast bij patiënten met tachycardiomyopathy en recentelijk ook voor PVC geïnduceerde CMP. Hoge acute succespercentages en een lage recidiefkans zijn beschreven door verschillende onderzoekers. Hoewel recente beschikbare data suggereren dat deze PVC suppressie strategie van voordeel is bij hartfalen patiënten, wordt het momenteel slechts in beperkte mate toegepast omdat wetenschappelijk bewijs voor de werkzaamheid ervan zwak is. De tot nu toe gepubliceerde onderzoeken waren ongecontroleerd en retrospectief van aard. Wij zijn van plan een gecontroleerde, gerandomiseerde, prospectieve studie uit te voeren met nauwkeurige documentatie en langdurige follow-up om het effect van PVC suppressie therapie (met RFCA als primaire behandeling) op de cardiale systolische functie te evalueren bij patiënten met CMP en beta-blokkerresistente frequente monomorfe PVCs. Dit zou suppressie van frequent monomorfe PVCs kunnen vestigen als een potentieel curatieve behandelingsstrategie voor patiënten met hartfalen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om aan te tonen dat PVC suppressietherapie toegevoegd aan standaard hartfalen behandeling de cardiale systolische functie, bepaald middels kwantitatieve echocardiografie, verbetert bij patiënten met idiopathische of ischemische CMP en frequente monomorfe PVCs.

Secundaire doelen zijn om verbetering aan te tonen van de functionele capaciteit (NYHA functionele klasse), inspanningstolerantie (6 minuten looptest), de kwaliteit van leven (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire en RAND 36-item Health Survey) en de waarde van de hartfalen marker NT-proBNP. en om de kosteneffectiviteit van additionele PVC suppressie therapie vergeleken met reguliere hartfaalbehandeling te bepalen.

Onderzoeksopzet

Het huidige onderzoek is een prospectieve gerandomiseerde klinische trial ter evaluatie van het effect van PVC suppressie therapie op de cardiale systolische

functie en klinische conditie van patiënten met idiopathische of ischemische CMP en frequente monomorphe PVCs.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in 2 groepen. Één groep ontvangt PVC suppressie therapie bovenop conventionele hartfalen therapie. De andere groep ontvangt conventionele hartfalen therapie alleen. PVC suppressie therapie: Voor PVC suppressie therapie zal de volgende behandelingsstrategie worden gehanteerd. PVC eliminatie dmv RFCA zal worden gebruikt als primaire therapie. In het geval van een niet succesvolle ablatie of indien de PVC focus niet toegankelijk blijkt middels percutane benadering tijdens elektrofysiologisch onderzoek (EFO), kan medicamenteuze therapie met Amiodaron, een medicament dat geregistreerd is voor de behandeling van ventriculaire ritmestoornissen, worden overwogen als secundaire therapie. EFO en RFCA protocol: EFO met aansluitend RFCA wordt uitgevoerd volgens de huidige klinische standaard. Het is een geaccepteerde, gevestigde procedure die frequent wordt toegepast in ons ziekenhuis. Per jaar worden in ons centrum ongeveer 250 van deze procedures uitgevoerd door ervaren electrofysiologen voor verschillende indicaties. In het azM is het een standaard behandeling voor atirial tachycardie, AV-nodale re-entry thachycardie, ventriculaire tachycardie en premature ventriculaire complexen. De resultaten van de behandeling in ons centrum zijn uitstekend. Onze electrofysiologen behalen een hoog acuut en chronisch succespercentage dat varieert van 80-100% afhankelijk van de indicatie waarvoor het wordt gebruikt. Alle procedures worden uitgevoerd in nuchtere toestand onder lokale anesthesie. Anti-arrhythmische medicatie wordt ten minste 5 dagen voor de procedure gestaakt. Patiënten ontvangen lokale anesthesie met Lidocaine. 7 F multi-elektrode elektrofysiologiekatheters worden via de femoralisvene gepositioneerd in rechter ventikel apex, op de hisbundel positie en de sinus coronarius. Een 7,5 - 8 F multi-elektrode deflectable tip ablatiekatheter met een 3,5 mm tipelektrode zal worden gebruikt voor mapping en ablatie. Bij een vermoedelijk rechtszijdige PVC origine zal de katheter via de femoralisvene ingebracht worden. Bij een vermoeden van linkszijdige PVC origine, wordt de LV retrograad via de aorta benaderd vanuit de femoralisarterie. 5000 eenheden heparine worden toegediend bij rechts-zijdige procedures. Systemische heparinizatie om een geactiveerde stollingstijd van 250-300 seconden te bereiken wordt toegepast bij linkszijdige procedures. De origine van de PVC zal worden geïdentificeerd middels een electro-anatomisch mapping system. In het geval van infrequent spontane ectopy tijdens de procedure zal geprogrammeerde elektrische stimulatie worden toegepast en/of isopranline worden toegediend met een dosis van 10 mcg/min om de klinische PVC te induceren. Als ectopy infrequent blijft ondanks elektrische stimulatie en/of isoprenaline infusie zal pacemapping worden gebruikt om de origine van de PVC te identificeren. De regio van vroegste endocardiale activatie wordt bepaald met activation mapping en radiofrequentie-energie wordt toegediend op deze plaats. Een 7F buigbare quadripolaire ablatiekatheter met een 4 mm tip elektrode wordt gebruikt voor mapping en ablatie. De radiofrequentie-energie wordt toegediend met een vooraf ingestelde temperatuur van 50 tot 60 graden Celcius en een powerlimiet van 50 W. De energietoediening wordt 30 seconden gecontinueerd wanneer adequate verwarming van het weefseloppervlak is bereikt. Wanneer de PVCs geëlimineerd zijn wordt de applicatie 60 seconden gecontinueerd, gevolgd door een applicatie van nogmaals 60 seconden. Indien PVCs nog steeds aanwezig zijn na 30 seconden energietoediening wordt de applicatie beëindigd en wordt verder gegaan met mapping.

Indien er sprake is van pleomorfe PVCs wordt predominante PVC morfologie aangepakt. Geprogrammeerde elektrische stimulatie en/of isoprenaline toediening met een dosis van 2 > 10 microgram/min zal worden gebruikt aan het eind van de procedure om de eliminatie van PVCs te bevestigen. De ablatie wordt als acuut succesvol beschouwd indien repetitieve monomorfe ventriculaire ectopie tijdens de ablatie verdwijnt en tot tenminste 30 minuten na de ablatie afwezig blijft met en zonder geprogrammeerde elektrische stimulatie en/of isoprenaline-infusie. Aanvullend zal bij patiënten met ischemische CMP de gemiddelde endocardiale scar area bepaald worden middels electro-anatomische mapping, gebruikmakend van een onderste limiet van 1,5 mV voor normaal weefsel. De gemiddelde dense endocardial scar area zal worden bepaald gebruikmakend van een afkappunt van 0,5 mV. Amiodaron protocol: De behandeling wordt uitgevoerd conform de dagelijkse klinische praktijk. Amiodaron wordt in tablet vorm (200 mg tabletten) voorgeschreven. Er wordt begonnen met een oplaaddosis van 600 mg per dag (3 tabletten per dag) voor 4 weken. Daarna nemen patiënten 200 mg (1 tablet) per dag. Tabletten dienen bij voorkeur tijdens of onmiddellijk na de maaltijd te worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de studieperiode zullen proefpersonen maximaal 6 keer het ziekenhuis bezoeken. Tijdens deze bezoeken zullen baseline en follow-up metingen verricht worden en zal behandeling worden toegepast volgens randomisatie. De totale studieduur bedraagt voor elke proefpersoon 6 maanden. De belasting en risico's van de studieprocedures staan hieronder beschreven.

Potentiële studiekandidaten (Idiopathische / ischemische CMP, stabiele optimale hartfalen therapie, ouder dan 18 jaar, zonder exclusiecriteria) worden geïnccludeerd in de studie na het geven van een toestemmingsverklaring. Zij ontvangen een diagnostische work-up om hun geschiktheid voor randomisatie te beoordelen. De work-up houdt in een 48 uur Holteronderzoek met een 12 afleidingen apparaat en een echocardiogram. Dit zijn alledaagse onderzoeken die regelmatig worden uitgevoerd bij patiënten met hartfalen. De onderzoeken zijn niet invasief en brengen geen risico's met zich mee. Patiënten die voldoen aan alle elektrokardiografische en echocardiografische criteria worden gerandomiseerd naar PVC suppressie therapie bovenop conventionele hartfalen therapie of naar conventionele hartfalen therapie alleen.

Patiënten die geschikt zijn voor randomisatie ondergaan aanvullende baseline evaluatie vooraf aan de behandeling. Hieronder valt NYHA evaluatie, 2 kwaliteit van leven vragenlijsten, een kosteneffectiviteit vragenlijst, lichamelijk onderzoek, een 12 afleidingen ECG, een standaard 6 minuten looptest en plasma NT-proBNP meting. Deze onderzoeken worden in de alledaagse praktijk regelmatig uitgevoerd en zijn niet risicovol voor de patiënt. Voor NT-proBNP metingen wordt 4 ml bloed afgenomen middels venapunctie in de arm met een zeer dunne naald (diameter 0,6 mm). Tevens wordt 16 ml extra bloed afgenomen bij zowel baseline als 6 maanden follow-up en bewaard voor eventuele toekomstige onderzoeksdoeleinden. Dit zijn zeer kleine klinisch niet relevante hoeveelheden bloed. Afname van het bloed brengt dan ook geen gezondheidsrisico's voor de

proefpersonen met zich mee. Al het bloed wordt met dezelfde naald afgenomen, waardoor proefpersonen dus niet belast worden met een extra veneuze punctie. Bij ischemische CMP patiënten wordt tevens een aanvullend DE-CMR verricht om de myocardial scar area en *burden te bepalen. Tijdens DE-CMR wordt een contrastmiddel, *Gadovist*(Gadolinium) toegediend volgens ziekenhuisprotocol. Bijwerkingen van dit middel komen zeer zelden voor. Kleine bijwerkingen zoals pijn bij toediening, misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid komen voor bij 0,1-1%. Allergische reacties inclusief anafylactische shock komen voor bij 0,01-0,1%. Nefrogene systemische fibrose bij patiënten met een GFR < 30 komt voor bij 0,1-0,01 % van deze patiënten.

Patiënten gerandomiseerd naar PVC suppressie therapy worden 24 uur in het ziekenhuis opgenomen om een EFO en RFCA te ondergaan. Deze technieken worden reeds vele jaren veilig en effectief toegepast in ons ziekenhuis. De procedure duurt ongeveer 2 tot 4 uur en is relatief veilig, maar verschillende complicaties kunnen voorkomen. Kleine complicaties zoals kleine bloedingen of infecties bij de insteekopening, trombo-embolieën, tijdelijke kathetergeïnduceerde ritmestoornissen en tijdelijke bloeddrukschommelingen komen bij circa 4 % voor. Belangrijke complicaties zoals beschadiging van bloedvaten of perforatie van het myocard met tamponade, hevige bloedingen, asystolie of levensbedreigende kameritmestoornissen worden in 0,1 % van de gevallen gezien. Het risico op overlijden tijdens de procedure is minder dan 0,1 %. Doorlichting tijdens EFO geeft een relatief lage stralingsbelasting (gemiddelde effectieve dosis van 13 mSV +/- 15%). Stralingscomplicaties zijn nooit beschreven.

Bij 3 maanden follow-up worden Holteronderzoek, echocardiografie en kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit vragenlijsten herhaald. Bij de follow-up op 6 maanden volgt NYHA evaluatie, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, een 6 minuten looptest, Holteronderzoek, echocardiografie en plasma NT-proBNP meting. Bij de laatste follow-up op 12 maanden worden alleen de kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit vragenlijsten afgenomen. Patiënten behandeld met RFCA ontvangen een aanvullend echocardiogram 1 dag post-ablatie en een aanvullende Holter 2 weken post-ablatie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25
Maastricht 6229 HX

NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- CMP (LVEF < 50%) zonder aanwijsbare oorzaak of post-infarct, > 6 maanden.
- Optimale conventionele hartfalen therapie > 3 maanden.
- Frequente monomorfe PVCs bij Holteronderzoek.
 - * Frequent = meer dan 15 % van alle QRS complexen zijn PVCs
 - * Monomorf = meer dan 75% van de PVCs hebben dezelfde morfologie.
- Ouder dan 18 jaar.
- Bereid en in staat om toestemmingsverklaring te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere oorzaken van LV systolische disfunctie:
 - * Significant hartkleplijden
 - * Onbehandelde hypertensie (bloeddruk > 140 mmHg)
 - * Primaire CMP (HCM, ARVC, LVNC, myocarditis, stress, peripartum)

- * Secundaire CMP (infiltratief, stapeling, toxisch, neuromusculair/neurologisch, auto-immuun)
- Elektrocardiografische PVC karakteristieken suggestief voor een focale origine die niet toegankelijk is middels percutane benadering.
- Persisterende supraventriculaire arritmie
- Aanwijzingen voor significant coronairlijden (>70% stenose van een coronairarterie) op een coronair angiogram (CAG) of coronair CT dat revascularisatie (PCI / CABG) benodigd in de nabije toekomst.
- Teken van huidige myocardischemie op een ECG (dynamische STT segmenten) of tijdens een inspanningstest (significante ST segment depressie/elevatie)
- Myocardinfarct binnen de laatste 6 kalendermaanden vooraf aan inclusie.
- PCI / CABG binnen de laatste 6 maanden vooraf aan inclusie.
- Fysieke status die een elektrofysiologische onderzoek niet toelaat (bijv. zwangerschap of ernstig perifeer vaatlijden)
- Aanwezigheid van een ziekte, anders dan de cardiale ziekte van de patiënt, die geassocieerd is met een verwachte levensduur die korter is dan de duur van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2012
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL37355.068.11