

Cardiale arrhythmieën bij refractaire epilepsie: identificatie van de prevalentie van arrhythmieën en het verband met epileptische insulten (CARELINK)

Gepubliceerd: 25-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Hoofddoel: De prevalentie en incidentie van klinisch relevante hartritmestoornissen over een periode van twee jaar analyseren. **Nevendoel:** Bepalen of de gemeten hartritmestoornissen worden veroorzaakt door epileptische aanvallen of niet en om het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39798

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

hartritmestoornissen in epilepsie: de CARELINK-studie

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

asystolie hartritmestoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Overige ondersteuning: Medtronic B.V.,NUTS OHRA fonds;Medtronic

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiale asystolie, epilepsie, insulten, prevalentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studieparameter is de prevalentie over twee jaar van klinisch belangrijke hartritmestoornissen. Klinisch relevante asystolie is gedefinieerd door de onafhankelijke adviesraad als:

1)asystolie van 6 sec of meer met klinische symptomen (licht in het hoofd, syncope, insult) als dit is aangegeven in het aanvalsdagboek, SDM activatie, of activatie door de patient van de Reveal XT. Klinische symptomen mogen dan niet verder dan 15 minuten verwijderd zijn van het tijdstip waarop de hartritmestoornis werd geregistreerd.

2)asystole van 10 seconden of meer

3)elke andere hartritmestoornis waarvan de studiecardiologen in overleg met de onafhankelijke adviesraad bepalen dat deze klinisch relevant is.

Secundaire uitkomstmaten

1)het aantal deelnemers die een pacemaker hebben gekregen aan het eind van deze studie

2)het percentage aanvalsgerelateerde hartritmestoornissen

3)het percentage deelnemers met een cardioinhibitoire respons tijdens de kanteltafeltest

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met therapieresistente epilepsie hebben een groter risico om aan plotse epilepsiegerelateerde dood (SUDEP) te overlijden. Een (fatale) hartritmestoornis is een van de mogelijke verklarende mechanismen hiervoor. Hoewel de prevalentie tijdens ictale EEG registraties laag is (0,4%), is er een kleine studie die door in het dagelijks leven continue te meten met een onderhuidse monitor (Reveal) een veel hoger percentage klinisch relevante hartritmestoornissen vond: 20%. Een meer recente kleinschalige Revealstudie kon deze bevinding niet reproduceren, hoewel opnieuw een relatief hoog aantal asystolieën werd ontdekt: 6%. In deze studie willen wij de frequentie en etiologie van hartritmestoornissen in een grotere groep patienten met therapieresistente epilepsie meten met behulp van Reveal XT: n=50. Dit onderzoek vormt een eerste stap om in de toekomst die epilepsiepatienten met een hoger risico op hartritmestoornissen beter te kunnen identificeren zodat tijdig een preventieve therapie kan worden toegepast: bijvoorbeeld de implantatie van een pacemaker.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

De prevalentie en incidentie van klinisch relevante hartritmestoornissen over een periode van twee jaar analyseren

Nevendoel:

Bepalen of de gemeten hartritmestoornissen worden veroorzaakt door epileptische aanvallen of niet en om het precieze ontstaan mechanisme te ontrafelen.

Onderzoeksopzet

Prospectief, langdurig ECG-register gebaseerd op metingen van de Reveal XT

Selectieprocedure

Patienten met therapieresistente focale epilepsie worden in twee epilepsiecentra geselecteerd: SEIN en Kemphenhaeghe. Alle statussen van die patiënten die op de polikliniek langskomen zullen van te voren worden doorgenomen om geschikte personen op te sporen. Bij een geschikte kandidaat, wordt de behandelend neuroloog geïnformeerd. Deze zal dan bij het consult de patiënt vragen of hij geïnteresseerd is en studiemateriaal uitdelen. Van degenen die niet meedoen aan de studie zullen een aantal variabelen (leeftijd,

geslacht, etiologie, aanvalstypen, en aanvalsfrequentie) worden verzameld om te controleren of er geen selectiebias heeft plaatsgevonden. Ook kunnen er informatieavonden worden georganiseerd, waar de neurologen en cardiologen die meedoen aan het onderzoek precies zullen uitleggen wat deelname aan de studie inhoudt, en studie-informatie zal worden uitgedeeld.

Na minimaal een week wordt de patiënt opgebeld door de studiearts om te inventariseren of hij aan de studie mee wil doen, en alle studie-informatie stap voor stap samen door te nemen. De patient kan dan het informed consent-formulier of thuis ondertekenen of op de polikliniek, afhankelijk van of hij nog verdere uitleg over de studie wil van de onderzoeker tijdens een persoonlijk gesprek, en of er al ECG van de patient beschikbaar is. Zie ook paragraaf 11.2 van het studieprotocol.

Implantatie van de Reveal XT

Deelnemers van SEIN zullen worden verwezen naar de cardiologieafdeling van het Antonius Ziekenhuis in Sneek, en die van Kemphenhaeghe naar het Atrium Ziekenhuis in Heerlen voor het inbrengen van de Reveal XT. Voor implantatie zal de deelnemer aangeven naar welk ziekenhuis hij graag verwezen zou willen worden als er een klinisch relevante hartritmestoornis ontdekt wordt tijdens de studie. De Reveal XT zal dan worden ingebracht onder lokale verdoving dichtbij de apex. De huisarts zal worden ingelicht als het apparaat geïmplanteerd is. De Reveal XT houdt continue het hartritme van deelnemer bij. Opslag van deze data gebeurt of automatisch of als de patient het apparaat aanzet (bijv. na een epileptische aanval). Het apparaat is zo geprogrammeerd dat het automatisch bradycardieën (<40 slagen per minuut), asystolie (>3 s), en tachycardieën (>180 slagen per minuut) registreert, maar fysiologische tachycardie ten gevolge van inspanning negeert. Deelnemers zullen een keer per week ECG-data van de Reveal naar onze centrale database toesturen en elke keer dat een insult heeft plaatsgevonden. Na 12 maanden volgt er een afspraak met de studiearts zodat eventuele vragen over de Reveal XT kunnen worden beantwoord en de plaatsing van het apparaat kan worden gecontroleerd. Voorafgaand aan de studie heeft een onafhankelijke adviesraad van cardiologen (H.L. Tan en F. de Lange van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam) criteria voor een klinisch relevante arrhythmieën omschreven:

1. Asystolie van * 6s in combinatie met klinische symptomen (licht gevoel in het hoofd, syncope, insult) zoals gedocumenteerd in het aanvalsdagboek, door detectie van de aanvalsdetector (zie later), of door activatie van de Reveal XT door de patiënt. Om een verband aan te tonen tussen de klinische symptomen en de hartritmestoornis mogen deze twee verschijnselen niet verder dan 15 minuten uit elkaar liggen.
2. Asystolie van *10s onafhankelijk van bijkomende klinische verschijnselen
3. Elke andere hartritmestoornis waarvan de onderzoekscardioloog in overleg met de onafhankelijke adviesraad heeft besloten dat zij klinisch relevant is.

Als een hartritmestoornis die aan deze criteria voldoet plaatsvindt, zal de deelnemer zo snel mogelijk geïnformeerd worden en naar de eerder aangewezen (behandelend) cardioloog worden verwezen. Deze cardioloog is geen onderdeel van de studie en hij/zij zal samen met de deelnemer beslissen of en welke behandeling aangewezen is.

Kanteltafeltest

Na implantatie zal een kanteltafeltest worden uitgevoerd waarbij hartslag en bloeddruk non-invasief worden gemeten (Nexfin, BMEYE; Finometer, Finapress). Na 10 minuten rust in de verticale positie wordt de deelnemer 20 minuten lang gekanteld onder een hoek 70 graden. Als deze interventie geen syncope provoceert, zal er 0,4 mg nitroglycerine sublinguaal worden gegeven. Deze extra procedure vergroot de sensitiviteit en specificiteit van de kanteltafeltest en wordt aanbevolen in de Europese richtlijnen. Als er een syncope plaatsvindt, wordt de deelnemer weer naar de uitgangspositie gekanteld totdat hij/zij weer bij bewustzijn is.

Aanvalsdetectie

Alle deelnemers zullen worden gevraagd een aanvalsdagboek bij te houden voor de duur van de studie. Ook zullen zij een aanvalsdetectieapparaat (SDM) om beide bovenarmen dragen dat het hartritme en de bewegingen van de ledematen meet. De deelnemers zullen regelmatig informatie van SDM-detectieapparaat per computer versturen naar een centrale database op Kemphenhaeghe. Elke gebeurtenis zal daar worden geclassificeerd als: zekere aanval, mogelijke aanval, of geen aanval.

Verzameling van patientvariabelen en adverse events

Nadat de deelnemers informed consent hebben gegeven, zal er informatie over de volgende variabelen worden verzameld uit de medische patientstatus: leeftijd, comorbiditeit, medicatiegebruik, epilepsiesyndroom, lokalisatie, leeftijd toen de diagnose epilepsie gesteld werd, epilepsieduur, aanvalstypen, aanvalsfrequentie, aanwezigheid van nachtelijke aanvallen, gebruik van antiepileptische medicatie. De studiearts zal elke maand contact opnemen met de deelnemers om de volgende medische informatie te verkrijgen: medicatieveranderingen, aantal activaties van Reveal XT, aantal ziekenhuisopnames, en om te inventariseren of er studiegerelateerde problemen zijn.

Deelname heeft geen invloed op de routinematige epilepsiezorg. Deelnemers blijven hun reguliere epilepsiezorg ontvangen van hun behandelend neuroloog. 12 maanden na Reveal XT-implantatie zal er een interimanalyse plaatsvinden om de sample size vast te stellen die noodzakelijk is voor het trekken van definitieve conclusies. Dit zou kunnen leiden tot het includeren van meer deelnemers. Als hiertoe besloten wordt zal de medisch-ethische commissie worden

ingelicht en een verzoek worden ingediend.

Inschatting van belasting en risico

Het belangrijkste risico bij deelname aan deze studie zijn complicatie ten gevolge van het inbrengen en verwijderen van de Reveal XT. Een voorbeeld van zo'n complicatie is een huidinfectie of -erosie bij de implantatieplaats. Eerder onderzoek heeft echter aangetoond dat het aantal complicaties ten gevolge van deze procedure erg laag is: 1%. De kanteltafeltest met gebruik van nitroglycerine wordt beschouwd als een veilige procedure in de richtlijnen van de ESC. In een aantal deelnemers kan de kanteltafeltest syncope uitlokken. Het bewustzijnsverlies duurt echter maar kort en wordt beëindigd zodra de kanteltafel weer in de neutrale positie wordt gezet. Het gebruik van nitroglycerine kan kortstondig leiden tot hoofdpijn. Ook draagt de patient 1,5 maand lang een bewegingsmeter (twee kleine manchetten rond beide bovernarmen met een sticker op de borstkas om de hartslag te meten). Deze bewegingsmeter kan onder de kleding gedragen worden, maar moet wel verwijderd worden voor het douchen.

Tijdens de studie zou een klinisch relevante asystolie ontdekt kunnen worden bij een aantal deelnemers. Wij benadrukken hier dat dit geen risico is van studiedeelname, maar juist dankzij studiedeelname ontdekt wordt. Dit dient daarom beschouwd te worden als een voordeel van studiedeelname: als deze persoon niet had deelgenomen was deze mogelijk gevaarlijke ritmestoornis niet ontdekt.

Patienten met therapieresistente epilepsie lopen een groot risico op hartritmestoornissen en epilepsiegerelateerde plotse dood (SUDEP). De deelnemers aan deze studie zullen deze belangrijke groep vertegenwoordigen (25% van alle mensen met epilepsie). Door deze studie kunnen wij meer kennis omtrent de incidentie van mogelijk levensgevaarlijke hartritmestoornissen en bijbehorende risicofactoren verzamelen in deze groep. Hierdoor kunnen wij beter preventieve maatregelen treffen en mogelijk de oversterfte in juist deze patienten reduceren.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Achterweg 5
Heemstede 2103 SW

NL

Wetenschappelijk

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Achterweg 5
Heemstede 2103 SW
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)

- 1) medicatieresistente focale epilepsie: falen van twee adequaat gekozen en goed getolereerde antiepileptica (hetzij als monotherapie, hetzij als combinatietherapie) om langdurige aanvalsvrijheid te bereiken
- 2)* 1 aanval/maand op basis van anamnese
- 3)vrouwelijke patienten mogen niet zwanger zijn
- 4)leeftijd 18-60 jaar*
- 5)in staat om het onderzoek te voltooien naar het oordeel van de behandelend arts;*De bovenste leeftijdsgrens van 60 jaar is gekozen om een groep patienten te selecteren die zo min mogelijk comorbiditeit heeft die (onafhankelijk van de epilepsie) kan lijden tot asystolie of andere mogelijk gevaarlijke ritmestoornissen. In deze pilotstudie is het belangrijk om de power van een eventuele interventie (bijvoorbeeld PM-implantatie) na verwijzing naar een behandelend cardioloog op basis van de verwijscriteria die we hebben vastgesteld zo groot mogelijk te houden: zie ook sectie 3 STUDY DESIGN van het studieprotocol. In een grotere vervolgstudie kan dan de leeftijdsgrens van 60 jaar worden weggelaten. Overigens hebben Nei et al. in hun eerdere Reveal XT-studie bij epilepsiepatienten om dezelfde redenen een leeftijdsgrens van 50 jaar aangehouden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) klinische verdenking op asystolie uitgelokt door een epileptische aanval
- 2) nervus vagus stimulator
- 3) revealimplantatie (nu of in het verleden)
- 4) bekende klinisch relevante structurele hartziekte
- 5) Familiegeschiedenis van plotse dood of erfelijke syndromen die de kans op cardiomyopathie verhogen (i.e. ziekte van Marfan)
- 6) Aanwijzingen op het ECG die kunnen duiden op cardiale arrhythmieën zonder verder cardiologisch onderzoek om deze mogelijkheid aan te tonen of uit te sluiten
- 7) pacemaker
- 8) gebruik van betablokkers en andere antiarrhythmica (sotalol, amiodaron)
- 9) eerdere diagnose van psychogene niet-epileptische aanvallen
- 10) alleenstaande mensen die zich hun aanvallen niet kunnen herinneren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-08-2013

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: implanteerbare hartritmemonitor (Reveal)

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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
Ander register	1201-071
CCMO	NL42439.096.13