

Elektrofysiologisch gestuurde stereotactische ablatieve radiotherapie voor oncontroleerbare ventriculaire tachycardie

Gepubliceerd: 02-01-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het evalueren van de klinische werkzaamheid en bijwerkingen van SBRT therapie. In het specifiek SBRT van het elektro-anatomische aritmiesubstraat welke niet toegankelijk is door de huidige state of the art katheterablation technieken, bij zeer...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Elektrofysiologisch gestuurde stereotactische ablatieve radiotherapie

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

cardiomyopathie, levensbedreigende ritmestoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: stereotactische-ablatieve-radiotherapie, ventriculaire-tachycardie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(1) Aantal patiënten bij wie de (veronderstelde) klinische VT (s) bij presentatie, kunnen worden geëlimineerd (gelijk aan: gedeeltelijk succes in RFCA-onderzoeken) voor de onderzoeksperiode van één jaar (na zes weken blanking periode).

(2) Aantal patiënten met de eliminatie van zeer symptomatische VT's (bijvoorbeeld pre-syncopale VT) of zeer symptomatische ICD-therapie (bijvoorbeeld ICD-schokken) gedurende de onderzoeksperiode van één jaar (na 6 weken blanking).

(3) Reductie van met ICD behandelde VT-episodes met $\geq 80\%$ een jaar na de behandeling in vergelijking met het jaar vóór de behandeling (inclusief VT's tijdens de blanking periode van 6 weken)

Secundaire uitkomstmaten

(1) Tijd tot de eliminatie van de klinische VT (s) die symptomen veroorzaken

(2) Tijd tot de eliminatie van een elke aanhoudende VT of VT die aanleiding geeft tot ICD-therapie

(3) Eliminatie van het substraat waarop werd gericht, geduid als geen aanhoudende VT bij 6 maanden

(4) Substraat modificatie, geduid als verminderd voltage danwel *non-excitability* van het weefsel tijdens katheter mapping na 6 maanden

(5) aantal en dosering van klasse A en klasse 3 AAD op één jaar

(6) Δ SUVmax op F18-FDG-PET / CT tussen baseline, 2 weken na de behandeling en 6 maanden na de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1.1 Ventricular tachycardie: groeiend hedendaags probleem

Ventriculaire tachycardie (VT) worden als een medisch noodgeval beschouwd en moeten onmiddellijk worden getermineerd. VT treedt meestal op bij patiënten met een myocardiaal fibrose (z.g. substraat) welke ontstaat door een myocardinfarct of bij een niet-ischemische cardiomyopathieën. Bij patiënten met een hoog risico op VT of die een levensbedreigende VT hebben overleefd, wordt een implanteerbaar cardioverter defibrillator (ICD) apparaat aanbevolen. De beschikbaarheid van ICD's heeft geresulteerd in een duidelijke verandering in de overleving van patiënten met VTs. Patiënten die voorheen plotse hartdood zouden hebben gehad, overleven dat nu om recidiverende VTs en daarmee ICD-schokken te ervaren. Binnen een jaar na implantatie krijgt ongeveer 40% van de patiënten terechte ICD-therapie. Dit, samen met een toenemend gebruik van ICD's (in Nederland > 30000 ICD-ontvangers + ongeveer 4000 nieuwe implantaten / jaar) heeft geresulteerd in een toenemende frequentie van de totale ICD schokken.

ICD-therapie wordt beschouwd als een adverse event en is helaas een groeiend probleem door bovenstaande redenen. Hoewel ICD-therapie levensreddend kan zijn, kan het VT's niet worden voorkomen. Patiënten met zeer frequente VT's lopen een verhoogd risico op recidiverende ICD-schokken, progressief hartfalen en overlijden. Daarnaast resulteert het voor

- 1- Frequentie heropname van CCU en IC
- 2- Psychologische morbiditeit (PTSS)

3- Bewustzijnsverlies met daarbij het risico op ernstig letsel vóór VT wordt beëindigd door het ICD

Deze bijwerkingen hebben naast dramatische gevolgen voor de patiënt en het gezin, hoge impact op de kosten van het gezondheidszorgsysteem. Er zijn klinische VT-presentaties die gepaard gaan met bijzonder hoge morbiditeit en een hoog risico op (plotse) hartdood, ondanks de ICD-therapie.

- 1- Elektrische stormen (gedefinieerd als ≥ 3 ICD-schokken binnen 24 uur).
- 2- VT's die een recidiverend (pre) syncope veroorzaken ondanks effectieve beëindiging door anti tachy pacing (ATP)- of ICD-schokken.
- 3- Recidiverende VT (hoge VT-burdon) leidend tot progressief hartfalen
- 4- Symptomatische, recidiverende VTs die onder de detectiegrens van de ICD

zitten, en daarmee niet getermineerd kan worden door een ICD therapie.

Met name aritmiepresentaties 3 en 4 kunnen patiënten met hartfalen, een *left ventricular assist device* (LVAD) -implantatie als *destination therapy* uitsluiten, omdat de rechterventrikel niet door een LVAD wordt ondersteund.

Ondanks een escalated antiarrhythmic drug (AAD) therapie en geavanceerde katheterablatie-technologie, zal tot 50% van de patiënten terugkerende VTs ervaren. Nieuwe geneesmiddelen zijn niet beschikbaar en de huidige kathetertechnologieën hebben belangrijke en algemeen erkende beperkingen:

- 1- Met name om diepe intramurale aritmogene substraten te bereiken
- 2- Gebieden te bereiken die worden beschermd door geïsoleerd vet of calcificatie.

Ondanks de beschikbaarheid van state-of-the-art technologie en een zeer ervaren operateur in tertiaire doorverwijzingscentra faalt de katheterablatie in behandeling van de VT*s die een levensbedreigende elektrische storm veroorzaken bij 9-12% van de patiënten. Procedureel falen heeft belangrijke prognostische implicaties tijdens korte-termijn follow-up: plotselinge dood treedt op binnen 40% binnen 3 maanden ondanks de ICD, en elektrische storm, komt in bijna alle patiënten terug.

Voor deze patiënten zijn er dringend therapeutische opties nodig om het substraat te elimineren die d.m.v. huidige state of the art katheterablatie niet behandeld kan worden.

*

1.2 Nieuwe behandeloptie voor *uitbehandelde* patiënten

Niet-invasieve cardiale bestraling, zogenaamd *single-fraction stereotactic body radiotherapy* (SBRT), is onlangs gerapporteerd als een veelbelovende behandelingsmethode om het substraat van VT*s te behandelen bij patiënten met structurele hartaandoeningen en falen van medicatie en/of ablatie. In 3 series van twee centra, in totaal 31 patiënten, kon de VT-burdon aanzienlijk worden verminderd bij de meerderheid van de patiënten met een redelijk veiligheidsprofiel. ENCORE-VT trial liet een "graad 3 pericarditis" zien, mogelijk als bijwerking van de therapie, andere studies lieten dit niet zien.

Het belangrijkste voordeel van SBRT is de toepasbaarheid om VT-substraten te bereiken die niet bereikbaar zijn middels huidige kathetertechnologieën. Daarom moeten we dit, patiënten die geen alternatief therapeutische optie hebben, ontnemen.

1.3 Het belang van de nauwkeurigheid en precisie van SBRT en beperkingen van eerdere studies

Ondanks veelbelovende eerste resultaten, had een aanzienlijk aantal behandelde patiënten nog steeds VT-recidief en stierf 16% van deze ernstig zieke

patiënten. Het is onduidelijk of er een langdurig effect van bestralingstherapie ontbreekt of dat de toegepaste technologie onnauwkeurig is. Verslechtering van de cardiale status kan te wijten zijn aan ziekteprogressie of late nevenschade aan aangrenzende gezonde hartspierweefsel. De methode heeft een groot potentieel, maar naast een beter begrip van de biologische effecten, is het belangrijk dat de nauwkeurigheid en precisie verbeterd worden.

Een grote voordeel van SBRT is dat een behandeling van een afgebakend volume van weefsel mogelijk is zonder daarbij schade aan te richten aan de omliggende weefsel. Voor de werkzaamheid en veiligheid van stereotactische arrhythmia radio ablation (STAR) zijn de volgende eisen nodig:

- 1- Nauwkeurige definitie van het VT substraat
 - a. Juiste identificatie van substraat
 - b. Afgrenzing en registratie van substraat (imaging en elektro anatomisch mapping data gecombineerd en correct geregistreerd)
- 2- Optimale tracking van de stralingsbundel om het bewegende doelvolumen te volgen tijdens de ademhalings- en hartcyclus (precisie van de methode)

De gepubliceerde methoden om het doelvolumen te bepalen, zijn gebaseerd op electrocardiographic imaging (ECGi). ECGi maakt gebruik van meerdere perifere elektrogrammen om epicardiale depolarisatie te projecteren op het CT-afgeleide oppervlak van de ventrikels. Deze methode kent belangrijke beperkingen:

- Een substraat met een epicardiale exits is alleen te identificeren tijdens VT. Tot 35% van de patiënten zijn VTs echter helemaal niet induceerbaar tijdens een niet-invasieve stimulatie. Bovendien als een VT wordt geïnduceerd, zijn de meeste van deze VT's helemaal niet klinisch relevant.
- Recente studie waarbij ze intraoperatieve gelijktijdige endo en epicardiale mapping hebben uitgevoerd tijdens VT bij post-MI-patiënten is gebleken dat de epicardiale uitganglocatie tijdens VT en het kritieke deel van het litteken, verantwoordelijk voor het onderhouden van de VT, ruimtelijk verder gelegen zijn (gemiddelde afstand 3,4 cm). Alleen van uitgaand van de exit locatie is dus onvoldoende nauwkeurig.

14 LUMC

1.4.1 Patiëntenpopulatie

Afdeling cardiologie van het LUMC is een nationaal en internationaal tertiair doorverwijzing centrum voor ablatie of complexe VT bij structurele hartaandoeningen. Het VT-programma van het LUMC is het grootste in Nederland en een van de 5 grootste in Europa. Als laatste redmiddel instituut worden we blootgesteld (in tegenstelling tot andere instellingen) met een groot aantal patiënten die momenteel geen andere behandelingsoptie hebben om VT te controleren. Het is belangrijk om nieuwe technologieën toe te passen en verder te ontwikkelen om VT-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit in een groeiende patiëntenpopulatie te verkleinen.

1.4.2 Technische vereisten

Nauwkeurige afbakening van een goed gedefinieerd substraat volume en zeer gerichte radiotherapie maakt het mogelijk de werkzaamheid van de nieuwe behandeling beter te bepalen en te verbeteren. Wij in het LUMC hebben een methode ontwikkeld voor real-time registratie van elektro-anatomische mappinggegevens (gouden standaard om de VT-substraat te identificeren) en cardiale beeldvorming (CT en CE-CMR). Daarmee kunnen we het VT-substraat nauwkeurig definiëren, afbakenen en registreren met een registratiefout of $<0.3\text{cm!}$. De vereiste kennis en technologieën om STAR toe te passen met een hogere nauwkeurigheid dan eerder beschreven onderzoeken zijn beschikbaar in het LUMC en we hebben met succes de eerste twee "uitbehandelde" -patiënt in Leiden behandeld.

Samenvatting

Het is dringend nodig om de klinische efficiëntie en veiligheid van een STAR therapie bij een nauwkeurig afgebakend VT substraat welke niet toegankelijk is door de huidige state of the art katheter ablatie technieken in het LUMC om verschillende redenen:

- (1) Het aantal patiënten dat zich met VT presenteert en zonder enige andere behandelingsoptie om deze VT's te behandelen neemt toe.
- (2) Voor een sub selectie van patiënten zonder therapeutische mogelijkheden meer middels huidige state of the art kathetertechnologieën, is een hoge noodzaak voor een alternatieve therapie van de VTs.
- (3) SBRT is een bestaande behandelingsmethode die de potentie heeft om VT-substraten te bereiken die niet toegankelijk zijn voor huidige katheter technologieën. De acute toxiciteit is erg laag. De therapie moet daarom niet worden ontnomen bij patiënten die geen andere therapeutische optie hebben.
- (4) De kennis en technologie die vereist is om SBRT met hoge nauwkeurigheid en precisie toe te passen is al reeds beschikbaar en kan verder worden verbeterd.
- (5) Het risicoprofiel is laag aangezien deze patiënten een beperkte levensverwachting hebben vanwege de onderliggende ziekte en comorbiditeiten. Daarmee is het onwaarschijnlijk is dat zij mogelijke late cardiale toxiciteit zullen ervaren.
- (6) De klinische werkzaamheid bij deze sub selectie van patiënten en de tijd tot het effect moeten worden geëvalueerd voor optimale selectie van de patiënten in de toekomst

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de klinische werkzaamheid en bijwerkingen van SBRT therapie. In het specifiek SBRT van het elektro-anatomische aritmiesubstraat welke niet toegankelijk is door de huidige state of the art katheterablation technieken, bij zeer symptomatische patiënten met antiarrhythmica ongevoelige ventriculaire tachycardie.

Secundair doel:

Om de werkzaamheid en de time-to-effect van SBRT te evalueren.

De formatie en duur van de ontstekingsreactie van het VT-substraat locatie door

Onderzoeksopzet

Het betreft een single-center (Fase IIA) pre-postinterventie, enkelarm (12 patiënten) pilotstudie. Daarbij wordt gebruik gemaakt van van real-time integratie van elektro-anatomische mappinggegevens met cardiale beeldvorming (inclusief cardiale CT). Het geïdentificeerde volume zal worden bestraald door precieze stereotactische radiotherapie. Het onderzoek is opgezet om de effectiviteit en veiligheid van deze nieuwe behandelingsoptie te definiëren.

Volgens ons standaard klinisch protocol voor het in kaart brengen en ablatie van complexe litteken gerelateerde VTs worden een aantal onderzoeken verricht. Daaronder valt o.a. (contrast) echo (rechter en linker ventrikelfunctie, valvulaire ziekte, intracardiale trombus), CE-MRI en / of CT en coronair angiogram indien nodig, allen voorafgaand aan de katheterablatie, gevolgd door real-time beeldintegratie met elektro-anatomische mappinggegevens tijdens de klinisch geïndiceerde procedure. Indien vastgesteld wordt dat de aritmogene substraat ontoegankelijk is voor katheterablatie, wordt post-procedureel de informatie uit de 3D mapping systeem geëxtraheerd en verwerkt.

De duur van het STAR onderzoek als een *bailout* procedure begint pas na het tekenen van de informed consent. Ter beoordeling van veiligheidseindpunten wordt een longfunctietest verricht. Verder krijg patiënt een contrast houdend 4D-CT-scan ten behoeve de radiotherapie. De stralingsoncoloog en de cardioloog-elektrofysioloog zullen in nauwe samenwerkingsverband het doelgebied voor behandeling afbakenen. De radiotherapiebehandeling zal worden gepland als onderdeel van klinische ziekenhuisopname. Na de behandeling met radiotherapie zullen patiënten gedurende ten minste 24 uur worden geobserveerd met telemetriebewaking. Daarna krijgt de patiënt een poliklinisch follow-up voor de primaire en secundaire eindpunten voor effectiviteit en veiligheid. De evaluatie omvat anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG en het uitlezen van de ICD. Voor veiligheidseindpunten zullen bloedmonsters (NT-pro BNP) en transthoracale echo worden uitgevoerd na 3, 6 en 12 maanden follow-up en een longfunctietest na 3 en 12 maanden. Ter beoordeling van de inflammatie proces zal een F18-FDG-PET/CT verricht worden op 2 weken en 6 maanden. Verder krijgt patiënt een elektro fysiologisch onderzoek en mapping van het behandeld volume gedurende een klinisch opname na 6 maanden. Dit om de effectiviteit van de behandeling te beoordelen.

De eindpunten worden na één jaar vastgelegd. De follow-up zal daarna volgens zorgstandaard worden voortgezet, met minimaal een ICD-uitlezing om de zes maanden en jaarlijkse klinische evaluatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden behandeld met een enkele dosis van 25 Gy die specifiek gericht is op het deel van het geïdentificeerde VT-substraat (bron van ritmestoornis)

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- De mogelijke nadelige effecten die gerelateerd zijn aan de nieuwe behandeling op zowel de korte als de lange termijn (na 10-15 jaar)
- Mogelijke ongemakken van de metingen
- Onverwachte nevenbevindingen ten aanzien van de gezondheid die kunnen worden ontdekt bij de aanvullende onderzoeken.
- Patient is extra tijd kwijt bent
- patient zal extra onderzoeken ondergaan
- patient zal rondom de behandeling ten minste 24 uur wordt opgenomen

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
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)

INCLUSIE

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- In het bezit van een ICD
- Cardiomyopathie met myocardiaal fibrose
- World Health Organization (WHO) / Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatie conform graad 0-3 in de afgelopen 3 maanden, of graad 4 als het door de tachycardie veroorzaakt is.

Patienten moeten zich ook presenteren met het volgende:

- * Elektrische storm in het afgelopen 3 maanden (gedefinieerd als ≥ 3 ICD shocks binnen 24h)
- * Symptomatisch VTs (ICD shock, (pre)syncope) in het afgelopen 3 maanden
- * Recidiverende ICD shocks
- * Recidiverende VT (hoog VT burden) welke leidt tot (progressief) hartfalen
- * Symptomatisch aanhoudende VT onder detectiegrens ICD danwel herhaling na ICD therapie.
- * Progressief hartfalen en daarmee indicatie voor een LVAD, met recidiverende VT*s als (relatieve) contra-indicatie voor het implanteren van een LVAD

Ondanks het volgende:

- * Optimale medicamenteuze behandeling volgens de huidige richtlijnen
- * Het falen van aanbevolen antiarytmische medicatie zoals Amiodarone.
- * Het falen van katheter ablatie ondanks het gebruik van state of the art ablatie techniek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan deze studie:

- Zwangerschap
- Interstitiële longziekte
- Onomkeerbare nierinsufficiëntie met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml

/ min (niet gerelateerd aan de hoge VT-belasting)

- Levensverwachting <12 maanden bij afwezigheid van VT

- Weigering of onvermogen om informed consent te geven of om alle noodzakelijke evaluaties, behandeling en follow-up voor de studie te ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 04-02-2020

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27436

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL70844.058.19
OMON	NL-OMON27436