

De effecten van vernakalant en flecainide op de atriale contractiliteit bij patiënten met AF

Gepubliceerd: 01-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair doel: om de atriale contractiliteit na conversie naar sinusritme middels echocardiografie te vergelijken tussen patiënten die flecainide en vernakalant i.v. krijgen
Secundair doel: 2a. Om het conversiepercentage van atriumfibrilleren te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37797

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vernakalant versus flecainide: atriale contractiliteit

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

atriumfibrilleren, boezemfibrilleren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atriumfibrilleren, Farmacologische cardioversie, Flecainide, Vernakalant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Echocardiografie om de atriale contractiliteit te evalueren na conversie naar sinusritme.

Secundaire uitkomstmaten

2a. aantal conversie's naar sinusritme

2b. recidief van AF bij 1 maand follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Farmacologische cardioversie heeft het voordeel dat er geen sedatie of anesthesie nodig is. Helaas hebben veel van de huidige anti-arrhythmica mogelijk proarrhythmische en negatief inotrope effecten en zouden dus in bepaalde patiëntgroepen, bv. postoperatieve patiënten, gecontraïndiceerd kunnen zijn.

Vernakalant is een relatief nieuw anti-arrhythmicum voor de snelle conversie van recent ontstaan atriumfibrilleren naar sinusritme. Vernakalant is een multi-kanaalblokker wat bij voorkeur werkt in de atrial ionkanalen. Op deze manier heeft het minimaal effect op de ventrikels en bijgevolg een lager risico op potentieel gevaarlijke arrhythmia's vergeleken met andere anti-arrhythmica. Vernakalant werkt anti-arrhythmisch door de frequentie-afhankelijke blokkade van de cardiale natriumkanalen en door blokkade van de vroeg-activerende kaliumkanalen die van belang zijn bij de repolarisatie van de atria. Blokkade van deze kanalen resulteert in een verlenging van de atriale refractaire periode en een toename van de actiepotentiaalduur. Tijdens atriumfibrilleren is er een hoge hartfrequentie. Dus, de frequentie-afhankelijke blokkade resulteert in een toegenomen blokkade van de natriumkanalen tijdens het fibrilleren wat leidt tot een grotere effectiviteit van de behandeling. Vernakalant heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3 uur. Het conversiepercentage bij patiënten die zich presenteren met AF met korte duur (< 48 uur) varieert tussen 52-59% met een conversietijd variërend tussen 11 en 14 minuten.

De incidentie van ernstige bijwerkingen is laag bij patiënten die vernakalant

gebruiken. De beschreven bijwerkingen waren van minimale klinische relevantie. Vergeleken met andere anti-arrhythmica heeft het geen klinisch significant proarrhythmisch risico. Er zijn geen gevallen van torsades de pointes, sustained VT's of ventrikelfibrilleren beschreven.

Studies hebben aangetoond dat herstel van de atriale contractie vertraagd is bij patiënten die een elektrische cardioversie ondergaan vergeleken met patiënten die farmacologische cardioversie krijgen. We hebben recent aangetoond dat blokkade van de ultra-rapid delayed rectifier current I_{Kur} acuut de atriale contractiliteit kan herstellen na spontane cardioversie van atriumfibrilleren bij geiten. Dit effect wordt veroorzaakt door toename van het atriale plateau potentiaal wat de Ca^{2+} -influx versterkt in de atriale myocyten door de Na/Ca uitwisseling om te keren. Onze hypothese is dat vernakalant, de enige klinisch beschikbare I_{Kur} blokker tot op heden, de atriale contractiliteit na cardioversie van AF verbetert. Een verbeterde atriale contractiliteit na cardioversie van AF zou het trombo-embolische risico kunnen verlagen en de hemodynamiek kunnen verbeteren na cardioversie van AF.

Beoordeling van het effect van vernakalant op de atriale contractiliteit na cardioversie vereist sinusritme. Aangezien de atriale contractiliteit na toediening van vernakalant niet vergeleken kan worden met waarden voor toediening (voor vernakalant toediening hebben alle patiënten namelijk atriumfibrilleren), moet het effect van vernakalant vergeleken worden met een controle middel met vergelijkbare effecten m.u.v. de I_{Kur} blokkade. Flecainide wordt breed gebruikt voor de cardioversie van AF, blokkeert (net als vernakalant) de natriumkanalen en mist de I_{Kur} blokkade eigenschappen. Dus, het doel van het onderzoek is om de atriale contractiliteit bij patiënten die behandeld worden met vernakalant i.v. te vergelijken met patiënten die behandeld worden met flecainide i.v.

Doel van het onderzoek

Primair doel: om de atriale contractiliteit na conversie naar sinusritme middels echocardiografie te vergelijken tussen patiënten die flecainide en vernakalant i.v. krijgen

Secundair doel:

2a. Om het conversiepercentage van atriumfibrilleren te vergelijken bij patiënten die flecainide en vernakalant i.v. krijgen.

2b. Om het aantal recidieven van AF te vergelijken vier weken na succesvolle cardioversie bij patiënten die flecainide en vernakalant i.v. krijgen.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele pilot studie om de atriale contractiliteit na farmacologische conversie te vergelijken bij patiënten die vernakalant of flecainide krijgen. De patiënten worden geïnccludeerd op onze eerste hart hulp waar AF wordt gediagnosticeerd. Wanneer de behandelend cardioloog beslist om

farmacologisch te cardioverteren, wordt de patiënt gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek. Nadat informed consent wordt verkregen, zal de patiënt gerandomiseerd worden naar behandeling met flecaïnide of vernakalant intraveneus. Patiënten die gerandomiseerd worden naar vernakalant zullen een infuus met vernakalant (3 mg/kg in 10 minuten) krijgen, gevolgd door een 15 minuten observatie periode. Als de patiënten dan nog steeds AF heeft, zal een extra infuus vernakalant gegeven worden (2 mg/kg in 10 minuten). Patiënten die gerandomiseerd worden naar flecaïnide ontvangen een infuus van 2 mg/kg (maximaal 150 mg) in 10 minuten. Als de patiënt nog steeds in AF is 1 uur na het infuus, zal elektrische cardioversie gedaan worden volgens protocol in beide groepen. Als er conversie naar sinusritme optreedt binnen 60 minuten na het starten van het infuus, is een van de secundaire eindpunten (2a) bereikt. Het tijdstip waarop conversie naar sinusritme (> 1 minuut) optreedt, zal worden genoteerd. Een echocardiografie zal gemaakt worden tijdens sinusritme om de atriale contractiliteit te beoordelen. Dit kan zijn na farmacologische, elektrische of spontane cardioversie. Dit valt buiten de reguliere behandeling. Alle baselinekarakteristieken en echocardiografische metingen worden genoteerd in een case record form. Deze bevatten de demografische eigenschappen, medische voorgeschiedenis, gebruik van anti-arrhythmica, eerdere rhythm control, gegevens van het ECG en echocardiogram. Patiënten worden continue gemonitord gedurende minstens 1-4 uur na het stoppen van het infuus. Vier weken na de cardioversie zullen patiënten op de poli gezien worden door hun eigen cardioloog. Dit is onderdeel van de reguliere behandeling. Tijdens deze visite zullen we het hartritme evalueren middels een electrocardiogram (2b). We willen dan ook een tweede echo maken, waarbij we dezelfde parameters bepalen als tijdens de eerste echo. Dit valt buiten de reguliere behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toedienen van vernakalant of flecaïnide.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens deze studie worden er 2 extra echo's gemaakt. Dit gebeurt tijdens twee standaardbezoeken, d.w.z. dat de patiënt niet extra moet komen. Er zijn geen risico's verbonden aan het krijgen van een echo.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 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)

- patiënten die zich presenteren met acuut paroxysmaal AF
- geschikt voor behandeling met flecainide of vernakalant infuus om het ritme te herstellen naar sinusritme
- patiënten moeten adequate antistollingstherapie hebben (of de episode van AF moet minder dan 24 uur duren op moment van presentatie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- atriumflutter
- contra-indicaties voor flecainide en verkalant volgens protocol MUM+ (hemodynamische instabiele toestand, LVEF < 40%, inadequate kaliumconcentraties, sinusknopdysfunctie)
- leeftijd < 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2012
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tambocor
Generieke naam:	Flecaïnide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vernakalant
Generieke naam:	Brinavess
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2012
Soort:	Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2012-001898-90-NL
CCMO	NL39854.068.12