

# Whole exome sequencing bij patiënten met idiopathisch ventrikelfibrilleren en familiair atriumfibrilleren

Gepubliceerd: 08-06-2015 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

De genotypering van patiënten met iVF en familiair lone AF en het ontdekken van nieuwe genetische afwijkingen met het ontstaan van iVF en familiair lone AF. Secundaire eindpunten focussen op de correlatie van het aanwezig zijn van genetische...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Hart- en vaataandoeningen, congenitaal           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON42277

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

W-IVF/W-AF studie

### Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

boezemfibrilleren zonder aanwijsbare oorzaak, kamervibrilleren, levensbedreigende hartritmestoornis zonder aanwijsbare oorzaak

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Familiair atriumfibrilleren, Idiopathisch ventrikelfibrilleren, Whole exome sequencing

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De ontdekking van de onderliggende genetische oorzaak van iVF en fAF door:

1. Een panel van 212 genen te onderzoeken en daarvan de beleasting van pathogene mutaties te onderzoeken.
2. Nieuwe genen te ontdekken geassocieerd met iVF en fAF.

### Secundaire uitkomstmaten

1. Correlatie van de aanwezigheid van genetische varianten en de therapierespons bij catheterablatie in patiënten met familiair lone AF. Dit wordt gedaan aan de hand van de resultaten van een nog niet gepubliceerde studie naar de resultaten van catheterablatie bij patiënten met AF. We hebben toegang tot de ruwe data van deze studie.
2. Het creëren van een beter begrip van de pathofysiologische mechanismen en disease-pathways van iVF en familiair lone AF.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ventrikelfibrilleren (VF) is een belangrijke oorzaak van plotse hartdood. Ongeveer 25% van alle patiënten met een out-of-hospital cardiac arrest laten VF als eerste ritme zien. De belangrijkste oorzaak van VF is ischaemie bij patiënten met coronairlijden.

De definitie van iVF is een episode van gedocumenteerd VF, zonder dat er een

causale connectie gemaakt kan worden met de klinische omstandigheden. Idiopathisch betekent dat er tot op heden nog geen oorzaak is gevonden voor het ontstaan van het ventrikelfibrilleren. In 95% van de patiënten met gedocumenteerd VF kan er een onderliggende oorzaak worden gevonden in de vorm van een structurele of primair elektrische hartziekte. 5% van de patiënten worden gediagnosticeerd met iVF.

Bij verschillende andere primair elektrische hartziekten, is er een genetische oorzaak gevonden. Bijvoorbeeld bij het lang QT syndroom (LQTS), waarvan ook ooit gedacht werd dat het idiopathisch was. Hier zijn inmiddels meer dan 13 genen verantwoordelijk voor het syndroom geïdentificeerd. Mogelijk geldt voor iVF hetzelfde.

20% van de patiënten met iVF heeft een positieve familie-anamnese voor plotse hartdood, dus een genetisch component lijkt ook een rol te spelen bij iVF-patiënten. Genetisch onderzoek wordt steeds vaker uitgevoerd, en nieuwe genetische afwijkingen geassocieerd met iVF zijn ontdekt. Voorbeeld hiervan is het DPP6-haplotype. Hiermee wordt de gedachte dat iVF niet bestaat, maar een onderliggende, nog onbekende genetische oorzaak heeft ondersteunt. Om deze genetische oorzaken te identificeren, wordt whole exome sequencing (WES) uitgevoerd in patiënten waarbij bij het reguliere genetische onderzoek geen oorzaak is gevonden voor het iVF.

AF is de meest voorkomende hartritmestoornis. Het geeft een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, welke meestal wordt veroorzaakt door hartfalen en herseninfarcten. Het kan leiden tot een verminderde quality of life en patiënten gebruiken vaak chronisch medicatie.

Meestal ontstaat atriumfibrilleren (AF) secundair aan andere cardiovasculaire afwijkingen zoals hypertensie, coronairlijden, klepafwijkingen en cardiomyopathie. AF kan zich ook ontwikkelen in een subgroep van jonge patiënten zonder structurele afwijkingen of comorbiditeit. Dit wordt 'lone' of 'idiopathisch' AF genoemd. De diagnose 'lone' AF wordt gesteld als alle onderliggende oorzaak voor het AF zijn uitgesloten. De exacte prevalentie van AF is onbekend, en varieert tussen 1.6-30% afhankelijk van de bestudeerde populatie en welke definitie voor 'lone' AF er gehanteerd is. Lone AF kan zowel in patiënten met als zonder positieve familie anamnese voor AF voorkomen. Er is echter toenemend bewijs dat lone AF een onderliggende genetische oorzaak heeft, en verschillende genen geassocieerd met lone AF zijn geïdentificeerd, zoals KCNQ1, KCNE2, KCNJ2, SCN5A, GJA5, GJA1 en NPPA. Ook worden er nog steeds nieuwe genen ontdekt.

## **Doel van het onderzoek**

De genotypering van patiënten met iVF en familiair lone AF en het ontdekken van nieuwe genetische afwijkingen met het ontstaan van iVF en familiair lone AF. Secundaire eindpunten focussen op de correlatie van het aanwezig zijn van genetische afwijkingen en het succespercentage bij catheterablatie in patiënten met familiair lone AF. De resultaten van catheterablatie bij patiënten met AF is in een eerdere, nog niet gepubliceerde studie onderzocht. Wij hebben toegang

tot deze data, en met deze data zullen we het al dan niet aanwezig zijn van een genetisch defect correleren aan de uitkomst bij catheterablatie. Tevens proberen we nieuwe genen te ontdekken welke geassocieerd zijn met iVF en fAF om zo tot een beter inzicht in het pathofysiologisch mechanisme te krijgen.

## Onderzoeksopzet

De studie is een monocenter cohort studie, waarbij patienten met iVF en familiair lone AF WES ondergaan. Indien nodig voor het bepalen van de pathogeniciteit of pylomorfisme, wordt gebruik gemaakt van bekende databases als 'the exome variant server' en 'go-NL' (genoom van Nederland)

## Inschatting van belasting en risico

Het ontdekken van de etiologie van iVF en familiar lone AF is een eerste stap in het verbeteren van de diagnose, behandeling en follow-up. Bij patiënten met iVF is de genotypering van groot belang om plotse hartdood te kunnen voorkomen bij patiënten die een hoog risico hebben op het krijgen van iVF, aangezien de enige manier om dit te doen met een ICD is.

Bij AF-patiënten kan de kennis van de aanwezigheid van een genetische predispositie voor AF nuttig zijn bij de risico-stratificatie en het starten van prophylactische behandeling om zo morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van een CVA of hartfalen te voorkomen.

WES heeft geen risico op complicaties en is weinig belastend. De enige invasieve handeling in deze studie is het afnemen van 2x 10 mL bloed. Indien de informed consent procedure uitgebreid wordt doorlopen en patiënten goed worden voorgelicht over de ontdekking en het rapporteren van toevalsbevindingen, heeft deze studie weinig belasting.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584 CX  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

## 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 met iVF:

- Alle patiënten gedocumenteerd met een cardiac arrest met als eerste ritme VF
- Gediagnosticeerd met iVF na uitgebreide pheno- en genotypering en exclusie van onderliggende structurele of primair elektrische hartziekten
- Bij wie bij regulier genetisch onderzoek geen bekende genetische oorzaak is gevonden; Patiënten met familiair lone AF:
- Patiënten met ten minste 1 gedocumenteerde episode van AF
- Geen structurele of systemische oorzaak voor AF, uitgesloten middels medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, echocardiografie, ECG, X-thorax
- <60 jaar oud ten tijde van de eerste episode van AF
- Welke ten minste 1 eerstegraads familielid hebben met AF

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die niet in staat zijn om informed consent te geven
- <18 jaar oud
- Die bezwaar hebben tegen de rapportage van toevallsbevindingen in categorie A( aandoeningen waarbij op kinderleeftijd behandeling of screening voor mogelijk is)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-09-2015

Aantal proefpersonen: 70

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

## 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     | NL50981.041.14 |