

# Ajmaline provocatie in vroeg herkenning van aritmogene cardiomyopathie

Gepubliceerd: 24-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het beschrijven van de verschillen in activatietijden tijdens ajmaline toediening van verschillende gebieden van de hartspier in patiënten met aritmogene cardiomyopathie en asymptomatische mutatie dragers van PKP2 en PLN genen.

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Myocardaandoeningen   |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46598

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Ajmaline provocatie in vroeg herkenning van aritmogene cardiomyopathie

### Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

Aritmogene cardiomyopathie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** Hartstichting door middel van het e-DETECT consortium

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ajmaline provocatie, Aritmogene cardiomyopathie, Asymptomatische mutatie dragers, Vroegdetectie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het gemiddelde verschil in lokale activatietijd voor en tijdens maximale ajmaline toediening in verschillende gebieden van de hartspier (subtricuspidale gebied, midden van rechterkamer, rechterkamer uitstroombaan, anterieure gebied van de linker kamer en posterolaterale gebied van de linker kamer) gemeten met electrocardiographic (ECG) imaging.

### Secundaire uitkomstmaten

De gemiddelde verschillen in epicardiale en endocardiale activatietijden voor en tijdens maximale ajmaline toediening.

Elektrocardiografische parameters tijdens ajmaline toediening (PQ, QRS, QTc intervallen, terminal activation duration en het ontstaan van het Brugada type 1 patroon op het ECG).

Patiënten demografische kenmerken: geslacht, leeftijd, ejectiefractie van de linker- en rechterkamer, allergiën, gewicht en lengte.

Laboratorium onderzoek:

Voorafgaand aan ajmaline toediening: nierfunctie, kreatinine, natrium, kalium, ALAT, ASAT, gamma GT, alkalisch fosfatase en bilirubine.

Twee weken na ajmaline toediening: ALAT, ASAT, gamma GT, alkalisch fosfatase en bilirubine.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Aritmogene cardiomyopathie is een erfelijke genetische hartspierziekte. Er is sprake van cardiale desmosoom dysfunctie en vervetting van de hartspier. De eerste presentatie van patiënten met aritmogene cardiomyopathie gaat dikwijls gepaard met kamerritmestoornissen of plotse hart dood. Er is sprake van wisselende penetrantie van het fenotype. Momenteel zijn de mogelijkheden zijn de screeningstechnieken tot vroege herkenning van beginnende aritmogene cardiomyopathie onvoldoende. Dit is een ernstige situatie gezien progressie van asymptomatische mutatie dragers naar een vroeg stadium van cardiomyopathie gepaard kan gaan met deze ernstige kamerritmestoornissen.

Verskillende studies hebben aan aangetoond dat desmosoom dysfunctie ook een negatieve werking heeft op de functie van de natriumkanalen in de hartspier. In eerder verrichte echocardiografie en cardiale MRI studies blijkt het subtricuspidale gebied van de rechter kamer de eerste tekenen van aritmogene cardiomyopathie te laat zien. Wij denken dat door middel van het toedienen van een kortwerkende natrium kanaal blokker elektrische dysfunctie van aangedane hartspier gebieden tijdelijke uitvergroet zal worden. En dit door middel van electrocardiographic imaging in beeld gebracht kan worden. Wellicht zou deze techniek gebruikt kunnen worden om de mutatiedragers die aritmogene cardiomyopathie gaan ontwikkelen eerder te herkennen. Op deze manier zouden ritmestoornissen of plotse hartdood voorkomen kunnen worden.

## Doel van het onderzoek

Het beschrijven van de verschillen in activatietijden tijdens ajmaline toediening van verschillende gebieden van de hartspier in patiënten met aritmogene cardiomyopathie en asymptomatische mutatie dragers van PKP2 en PLN genen.

## Onderzoeksopzet

Een multicentrum, diagnostisch onderzoek en cohort studie.

T0. Inclusie van patiënten ((1) patienten met aritmogene cardiomyopathie, (2) asymptomatische dragers en (3) controles.)

T1. Toediening van ajmaline (T1) en electrocardiographic imaging

T2. Bloedtest 2 weken na ajmaline toediening (T2)

einde van de studie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Ajmaline toediening met een snelheid van 10mg per minuut met een maximale dosis van

1mg per kilogram.

### **Inschatting van belasting en risico**

Deelnemers aan het onderzoek zullen een ajmaline provocatie test ondergaan met een maximale duur van ongeveer 2 uur. Tijdens de toediening van dit medicament zal de standaard continue hartritmebewaking middels het 12 kanaals ECG plaatsvinden. Het risico op complicaties is zeer laag gezien de korte half waarde tijd van ajmaline en het wereldwijd gebruikte en gevalideerde protocol. Indien er toch ritmestoornissen ontstaan kan de aanwezige arts direct ingrijpen middels cardioversie of defibrillatie, de ajmaline infusie kan direct worden gestopt en er is een antidotum aanwezig. Het protocol is uitgebreid gevalideerd bij patiënten met de verdenking op het Brugada syndroom. Naast het normale ECG zal een 64 afleidingen ECG gemaakt worden wat vervelend kan zijn voor de patiënt maar heeft geen relevante risico's. Door de korte werkingsduur, de vast gestelde maximale dosering van ajmaline en de bewaakte omstandigheden zijn de risico's geminimaliseerd. Door tevens de bloedbepalingen te doen zal het effect van ajmaline op de leverparameters worden onderzocht.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584CX  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584CX  
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)

Leeftijd  $\geq 18$

Patiënten met een pathogene PLN of PKP2 mutatie of patiënten zonder structureel hartlijden welke verwezen zijn voor ajmaline provocatie ter uitsluiting van het Brugada syndroom.

Klinische verwijzing voor MRI

New York Heart Association Functionale klasse  $\leq 1$ .

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

Ernstige leverdysfunctie (Child-Pugh class C)

Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR  $< 30$  ml/min/kg)

Symptomatisch hartfalen, NYHA  $\geq 2$

Vrouwen die zwanger zijn

Bekende intolerantie of allergie voor ajmaline

Sick sinus syndrome, tweede of derde graads AV block zonder pacemaker implantatie

Recent myocard infarct

Bekende sterke allergie voor ECG elektrodes

Het gebruik van anti-aritmica (brugadadrugs.org lijst klasse I, IIa, IIb.)

het gebruik of het recent gebruik (binnen 6 maanden) van amiodarone.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Anders

|             |                           |
|-------------|---------------------------|
| Toewijzing: | Niet-gerandomiseerd       |
| Blinding:   | Open / niet geblindeerd   |
| Controle:   | Actieve controle groep    |
| Doel:       | Algemeen wetenschappelijk |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-04-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 72                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Gilurytma    |
| Generieke naam: | Ajmaline     |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 24-01-2019       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 19-02-2019       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |

## 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  | EUCTR2018-000752-18-NL |
| CCMO     | NL65196.041.18         |