

# Eliminatie van premature ventriculaire complexen met catheter ablatie versus optimale medicamenteuze behandeling met anti-arritmica.

Gepubliceerd: 21-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om twee verschillende antiarritmica soorten (sotalol en combinatie van flecainide/verapamil) en katheter ablatie te vergelijken in de effectiviteit om PVC/VT burden te reduceren bij patiënten met symptomatische \*...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48860

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ECTOPIA

### Aandoening

- Hartritmestoornissen

### Synoniemen aandoening

'overslagen', Ventriculaire extrasystole

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Maatschap Cardiologie Zwolle

**Overige ondersteuning:** Maatschap Cardiologie Zwolle

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** - Antiarritmica, - Katheter ablatie, - Premature ventriculaire complexen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Vergelijken van de PVC/VT burden reductie bij patienten met frequente idiopathische PVC/VTs na 3 maanden behandeling met twee verschillende antiaritmische medicatie (sotalol of combinatie flecainide/verapamil) en primair katheter ablatie van het PVC/VT substraat.

### Secundaire uitkomstmaten

1. Het exploreren van de invloed van verschillende modulerende factoren in de PVC/VT burden en effectiviteit van de behandeling (zowel objectief met 24 uren monitoring als subjectief met QOL scores).

- Sympathetische drive, door bepaling van de HR dependency van de PVC\*s (positief, negatief of

bidirectioneel, door de correlatie tussen fluctuatie in aantal PVC/VTs per uur en HR gedurende 24 uur te bepalen.

- Verschillen tussen mannen en vrouwen wat betreft PVC/VT burden en effectiviteit van de verschillende behandelingen.

- Invloed van het vrouwelijk hormoon (oestrogeen), door te onderzoeken of oestrogeen depletie in postmenopausale vrouwen leidt tot meer PVC/VTs. Burden PVC/VTs zal worden vergeleken tussen pre- en post menopausale vrouwen.

## 2. Het evalueren van veiligheid van de behandelingen:

- Percentage \*adverse events\* die gerelateerd zijn aan catheter ablatie (vooral in de non-RVOT PVC/VTs group).
- Percentage arritmogene effecten door behandeling met sotalol of een combinatie van flecainide/verapamil.
- Percentage PVC/VT-geïnduceerde cardiomyopathie in onze studie populatie door vroege detectie van subtiele veranderingen in de linkerventrikelfunctie (met behulp van onder andere global longitudinal strain met echocardiografie) .

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Frequente premature ventriculaire complexen (PVC) en ventriculaire tachycardie (VT) in gezonde individuen zonder structureel hartlijden (idiopathisch) zijn onschuldig, behalve dat het hevige symptomen kan veroorzaken of in sommige gevallen kan leiden tot PVC geïnduceerde cardiomyopathie met vermindering van de linkerventrikelfunctie. Eerste keus voor behandeling van de PVC/VTs is bij voorkeur met een beta-blokker of calcium kanaal blokkers (verapamil of diltiazem). Helaas leidt deze therapie maar in 10-20% van de gevallen tot aanzienlijke vermindering van de PVC/VT\*s. De volgende stap is antiaritmische medicatie (AAM). Het nadeel hiervan is dat het bijwerkingen kan geven, vooral bij amiodaron is bekend dat deze bijwerkingen ook potentiaal ernstig kunnen zijn. Vaughan William classe Ic AAM (propafenon of flecainide) zijn bewezen effectief in het reduceren van de PVC/VT\*s met 80% bij 50 tot 74% van de patiënten en worden relatief goed verdragen. Katheter ablatie is erg effectief in het reduceren van PVC/VT\*s tot 90% bij 80 tot 90% van de patienten. De huidige richtlijnen bevelen katheter ablatie dan ook aan bij symptomatische patiënten met PVC/VT\*s uit een specifiek gedeelte van het hart, de rechter ventrikel outflow tract (RVOT). Dit is een plek die relatief makkelijk te benaderen is vanuit endocardiaal met de katheter. Ook wordt katheter ablatie aanbevolen bij patiënten waarbij AAM niet verdragen wordt/niet effectief zijn of als de linkerventrikelfunctie achteruit is gegaan ten gevolge van de

PVC/VT\*s (classe I, level of evidence B indicatie).

Er is maar een gerandomiseerde studie gedaan die katheter ablatie heeft vergeleken met AAM bij patiënten met \*idiopathische\* PVC/VT\*s. In die studie was katheter ablatie superieur (80.6% succeskans) ten opzichte van AAM (11.4%). Echter, behandeling in de AAM arm was in een 3:1 ratio met propafenon en metoprolol en alleen patiënten met RVOT PVC/VT\*s werden geïnccludeerd. Kortom, vergelijking van verschillende AAMs versus ablatie in het reduceren van PVC/VT\*s is nog niet volledig belicht. Daarom willen we een drie-arm randomisatie studie doen om Klasse III en Klasse IC AAMs met katheter ablatie te vergelijken in een 1:1:1 ratio. Onze hypothese is dat flecainide in combinatie met verapamil) en katheter ablatie vergelijkbare succesansen heeft en dat sotalol (klasse III) minder goed werkzaam is in het verlagen van de burden PVC/VT\*s in vergelijking met beide voorgaand therapieën.

Het onderliggende mechanisme van de PVC/VT\*s is waarschijnlijk een combinatie van \*triggered activity\* en \*abnormale automaticiteit\*. Toename van de PVC/VT\*s is afhankelijk van verschillende factoren, bijvoorbeeld: hormonen of slaap apneu. Er is ook een belangrijke rol van het autonome zenuwstelsel, met name een sympathische overdrive, in de modulatie van de PVC/VT\*s. Patiënten met een hoge sympathische drive hebben een hogere PVC/VT burden, te herleiden door een hogere hartfrequentie. We noemen dat positief heart rate (HR) dependent. De relatie tussen de verschillende effecten van AAMs en autonome invloed (cq. \*HR dependency\*) werd eerder al beschreven in kleine onderzoeken, maar de populatie was zeer heterogeen. In deze studie willen we dit verder onderzoeken door een cross-over design te doen tussen de twee AAM groepen. De data zou ons kunnen helpen om meer helderheid te krijgen over de rol van het autonome zenuwstelsel (door HR dependency te bepalen) en potentieel ook meer te weten te komen over de onderliggende elektrofysiologische mechanismen van de PVC/VT\*s door de verschillende aangrijpingsmechanismen van de AAMs. Verder willen we ook onderzoeken in deze voornamelijk \*vrouwelijke\* populatie of hormonen een rol spelen en of de werkzaamheid van verschillende therapieën verschillen in mannen en vrouwen. Daarbij nemen we ook een subjectieve maat mee met behulp van quality of life (QOL) vragenlijsten. Deze studie is verder ook belangrijk om de veiligheid van effectiviteit van langer termijn gebruik van de AAMs te beoordelen en ablatie bij non-RVOT PVC/VT foci (die anatomisch meer complex zijn dan RVOT PVC/VT\*s).

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek is om twee verschillende antiarritmica soorten (sotalol en combinatie van flecainide/verapamil) en katheter ablatie te vergelijken in de effectiviteit om PVC/VT burden te reduceren bij patiënten met symptomatische \*idiopathische \* PVC/VT\*s.

## **Onderzoeksopzet**

Prospectief, gerandomiseerde, multicenter studie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden gerandomiseerd in een 1:1:1 ratio naar de volgende drie studie armen , na doorlopen van de informed consent procedure en baseline screening: (A) sotalol (n=60) = maximaal getolereerde dosis, starten (en minimale dosering) met 80 mg tweemaal daags. Maximale dosis 320 mg/dag (B) flecainide (n=60) = maximaal getolereerde dosis, starten (en minimale dosering) met 100 mg/dag (met gereguleerde afgifte) Maximale dosis van 200 mg, in combinatie met: verapamil = 120 mg twee keer per dag. (C) katheter ablatie (n= 60)

## Inschatting van belasting en risico

Het klinische voordeel voor patienten die worden ingedeeld in de AAM armen is dat potentieel zeer effectieve behandelings modaliteiten niet worden onthouden door de cross-over tussen de twee groepen en de uiteindelijke mogelijkheid om toch nog katheter ablatie te ondergaan na 6 maanden. In de standaard behandeling, in het bijzonder de combinatie flecainide/verapamil, wordt niet standaard aangeboden in de meeste centra. Deze studie faciliteert wel een dergelijke behandeling en wel in een zeer veilig en nauwkeurig gemonitorde setting. Patienten in de katheter ablatie groep (vooral de patienten met non-RVOT PVC/VTs) krijgen primair een zeer effectieve behandeling (80-90% succeskans), die normaal gesproken pas wordt gegeven na behandeling met verschillende medicatie en blootstelling aan bijwerkingen. Katheter ablatie van PVC/VTs uit de RVOT regio is een gevalideerde en veilig therapie gebleken en leidt in <1% tot majeure complicaties (bv in het uitzonderlijke geval een ruptuur van de RVOT met tamponade) en in <3% tot kleine complicaties zoals beschadiging van het geleidingssysteem, hematoom/bloeding of pericard effusie). Ablatie van de non-RVOT PVC/VTs (linker ventriculaire outflow tract, aorta cusps of tussen aorta en mitralisklep in) met een meer anatomische uitdagende locatie om te behandelen zijn ook veilig gebleken met een laag percentage complicaties. Deze informatie is uit kleine studies in zeer gespecialiseerde centra, echter ons centrum valt daar ook onder (Isala , Zwolle).

## Contactpersonen

### Publiek

Maatschap Cardiologie Zwolle

Dokter van Heesweg 2  
Zwolle 8025AB  
NL

## Wetenschappelijk

Maatschap Cardiologie Zwolle

Dokter van Heesweg 2  
Zwolle 8025AB  
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)

- Patient kan en wil informed consent te geven
- Patienten met frequente symptomatische ventriculaire extrasystolen en/of non-sustained VTs met een minimale burden van 5% (op een 24-uur holter) EN
- afwezigheid van structurele hartziekten EN
- afwezigheid van onderliggende cardiale ischemie EN
- De patient is een geschikte kandidaat voor katheter ablatie therapie met een dominante oorsprong van de ventriculaire extrasystolen, volgens de behandelend cardioloog
- De patienten die al antiarritmica kregen (inclusief digitalis) moeten hiermee minstens 2 weken zijn gestopt vóór zij in de studie mogen.

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

- Leeftijd <75 jaar
- Eerdere catheter ablatie voor ventriculaire extrasystolen.

- Patienten met sustained VT of aangeboren hartritmestoornissen (e.g. Catecholaminerge polymorfe VTs, long- or short QT syndroom, Brugada syndroom)
- Wolf-parkinson-white syndrome
- Gebruik van medicatie die de QTc tijd kan verlenen (vb. antidepressiva, anti-emeticum), met uitzondering van studiemedicatie sotalol
- Linker ventrikel dysfunctie (ejectie fractie <55%)
- eGFR (nierfunctie) < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Leverfunctiestoornissen, gedefinieerd als totale bilirubine \* 2 keer zo hoog als bovenste grenswaarde of ALAT of ASAT \* 3 keer de bovenste grenswaarde
- Onbehandelde hypo- of hyperthyreoidie of elektrolyt stoornissen
- Onbehandeld obstructief slaapapneu
- Patienten die eerder een myocardiinfarct of bypass chirurgie hebben ondergaan.
- Matig of ernstig kleplijden.
- Contraindicaties voor een van de antiaritmica in deze studie
- Deelname in een ander medisch wetenschappelijk onderzoek
- Een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft of geen betrouwbare anticonceptie gebruikt.
- Mentaal/psychisch niet in staat deel te nemen aan een studie
- Levensverwachting korter dan 12 maanden

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geen controle groep     |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-02-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 180                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------|
| Generieke naam: | Katheter ablatie                                        |
| Registratie:    | Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | flecainide                                              |
| Generieke naam: | Flecainide                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | sotalol                                                 |
| Generieke naam: | Sotalol                                                 |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | verapamil                                               |
| Generieke naam: | Verapamil                                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  |

## Ethische beoordeling

|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 21-08-2018                    |
| Soort:              | Eerste indiening              |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 12-11-2018                    |
| Soort:              | Eerste indiening              |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 24-10-2019                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 22-06-2020                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 29-06-2020                    |

|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 19-02-2021                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |

## 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            | EUCTR2018-001518-13-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03845010            |
| CCMO               | NL65761.075.18         |