

Herwaardering van atriumfibrilleren: interactie tussen hypercoagulatie, elektrische remodelering en vasculaire destabiliteit in de progressie van AF - Een observationele studie van pathofysiologische mechanismes van AF progressie en de rol van LinQ/CareLink gedreven therapie in de individuele patient met AF (RACE V)

Gepubliceerd: 15-03-2016 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doel Het bestuderen van klinische factoren, (bloed)biomarkers en genetische markers die gerelateerd zijn aan AF progressie in patiënten met kortbestaand zelfterminderend AF, met in het bijzonder aandacht voor de rol van hypercoagulatie....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50560

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RACE V

Aandoening

- Hartritmestoornissen

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Alzheimer, atriumfibrilleren, boezemfibrilleren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Cardiovasculair Onderzoek Nederland (CVON), Medtronic B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AF progressie, atriumfibrilleren, Cognitieve functie, Dementie, hypercoagulatie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressie van AF, gedefinieerd als de overgang van zelfterminerend AF naar niet-zelfterminerend AF.

Secundaire uitkomstmaten

1. De haalbaarheid van de implementatie van therapieveranderingen bij patiënten met paroxysmaal AF met behulp van het LinQ/Carelink systeem
2. AF burden
3. Aantal AF episodes
4. Duur van de AF episodes
5. MACCE (bijvoorbeeld dood, beroerte en myocardinfarct)
6. Eerste recidief AF
7. Duur en frequentie van AF
8. Zelfterminerend AF overgaand in niet-zelfterminerend AF
9. Elektrische complexiteit van AF gemeten met een 12-kanaals ECG bij patiënten met recidief AF

10. Ritmecontrolestrategie gekozen door de behandelend arts door middel van:

- a. Antiarritmica
- b. Elektrische of chemische cardioversie
- c. Pulmonaalvene isolatie

11. Echocardiografische parameters

12. CT-hart parameters

13. Prevalentie en incidentie of subclinische atherosclerose en endotheel
dysfunctie

14. Veranderingen in bloedbiomarkers

15. Prevalentie van genotypes

16. Biomarkers tijdens een acute AF episode

17. Biomarkers lokaal bepaald in de atria

18. Elektrofysiologische eigenschappen van de atria

19. Kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren (AF) begint vaak als aanvalsgewijze (paroxysmale) aandoening. In de loop der tijd gaat dit vaak over in niet-zelfterminerend AF. Die overgang wordt AF progressie genoemd. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met AF progressie meer cardiovasculaire opnames hebben en een verhoogde kans op mortaliteit door hartfalen, een cerebrovasculair accident (CVA) of een myocardinfarct (MI). Om nieuwe strategieën te vinden die AF progressie voorkomen en belangrijke cardiovasculaire en cerebrovasculaire events (MACCE) verminderen, willen wij de prevalentie, mechanismes en markers van AF progressie ophelderen. De belangrijkste hypothese van dit onderzoek zoekt het verband tussen AF progressie en vasculaire risico's middels hypercoagulatie door thrombineactivatie. Hypercoagulatie is een vanzelfsprekend maar nog grotendeels onderbelichte ziektemechanisme in een ziekte als AF, met een

bekende predispositie voor een CVA en andere thrombo-embolische complicaties.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Het bestuderen van klinische factoren, (bloed)biomarkers en genetische markers die gerelateerd zijn aan AF progressive in patiënten met kortbestaand zelfterminderend AF, met in het bijzonder aandacht voor de rol van hypercoagulatie.

Secundaire doelen

1. Het bestuderen van de haalbaarheid van het implementeren van therapieveranderingen bij patiënten met paroxysmaal atriumfibrilleren met behulp van het LinQ/Carelink systeem.
2. Het bestuderen van het aantal patiënten met verandering in rate- of ritmecontrolestrategie door een stijging van de AF burden (de som van alle episodes maal de duur per episode) van meer dan 30% bepaald over een aaneensluitende periode van 3 maanden.
3. Het bestuderen van het aantal patiënten met verandering in rate- of ritmecontrolestrategie door een stijging van het aantal of de duur van AF episodes van meer dan 30% bepaald over een aaneensluitende periode van 3 maanden.
4. Het bestuderen van het aantal patiënten met subklinisch AF op baseline die progressie laten zien van (subklinisch) AF >24 bij wie anticoagulatie gestart is.
5. Het bestuderen van de incidentie van AF progressie bij patiënten met zelfterminerend AF.
6. Het bestuderen van de cross-sectionele relatie tussen hypercoagulatie en het cardiovasculaire en antiaritmische profiel bij inclusie.
7. Het bestuderen van een verschil in hypercoagulatie tussen baseline en 2,5 jaar follow-up en het relateren van deze 2 tot het cardiovasculaire en antiaritmische profiel op verschillende tijdstippen in de studie.
8. Het bestuderen van de klinische impact van AF progressie en het optreden van MACCE.
9. Het bestuderen van verschillen tussen geslacht in incidentie van AF progressie, klinische factoren en bloedbiomarkers gerelateerd aan AF progressie en het optreden van MACCE.
10. Het bestuderen van systemische markers van hypercoagulatie zoals vastgesteld tijdens een acute episode van AF vergeleken met de situatie in sinusritme.
11. Het bestuderen van verschillen tussen andere biomarkers in acuut AF vergeleken met sinusritme.
12. Het bestuderen van de cross sectionele relatie tussen biomarkers, het cardiovasculaire risicoprofiel en antiaritmische profiel bij inclusie, vastgesteld op het moment van een acute AF episode vergeleken met sinusritme.
13. Het bestuderen van de verschillen tussen hypercoagulatie, vastgesteld lokaal in de atria op het moment van een acute AF episode vergeleken met

perifeer afgenomen bloed.

14. Het bestuderen van verschillen tussen andere biomarkers, vastgesteld lokaal in de atria op het moment van een acute AF episode vergeleken met perifeer afgenomen bloed.

15. Het bestuderen van cross sectionele relatie tussen biomarkers en het cardiovasculaire en arritmische profiel op baseline, vastgesteld lokaal in de atria op het moment van een acute AF episode vergeleken met perifeer afgenomen bloed.

16. Het bestuderen van de elektrofysiologische eigenschappen van de atria middels elektro-anatomische mapping bij patiënten geïncludeerd in de scene of calamity (SOC) substudie.

17. Het bestuderen van elektrofysiologische eigenschappen van de atria in relatie tot hypercoagulatie, klinische en echocardiografische parameters van atriale remodeling, AF burden en andere fenotypische karakteristieken.

18. Het bestuderen van AF progressie incidentie en MACCE in patiënten die dabigatran, FXa-antagonisten en VKA gebruiken versus controles.

19. Het bestuderen van verborgen associaties tussen hypercoagulatie, atriale remodeling, vasculaire ziekte en AF progressie door een unbiased, hypothese-vrije latente klasse clustering model.

20. Het construeren van een nieuw predictiemodel voor AF progressie gebaseerd op de belangrijkste fenotypische informatie (klinische en biomarker data) door gebruik van de data van de latente klasse clusteringmodel.

21. Het construeren van een multimarker genetische risicoscore met onafhankelijk geassocieerde genetische mechanismen, en bestuderen of dit gepaard gaat met progressie van AF.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicenter, prospectieve registry. In totaal zullen 750 patiënten met paroxysmaal AF geïncludeerd worden. Naast de reguliere klinische zorg, zal er diepe fenotypering van het cohort plaatsvinden en continue ritmemonitoring. Indien van toepassing zullen patiënten worden gevraagd om deel te nemen aan twee substudies. In de *time of calamity* (TOC) substudie zal er bij patiënten één extra venapunctie worden verricht tijdens een acute AF episode. In de *scene of calamity* (SOC) substudy, wordt bloed uit het linker atrium gehaald in patiënten die een katheterablatie ondergaan in het kader van reguliere klinische zorg. Voor de HBC-x substudie zal er bij de nog te includeren patiënten een MRI van de hersenen afgenomen worden, en een uitgebreid NPO onderzoek gedaan worden. OP het einde van de studie zal er bij alle patiënten een verkorte versie van het NPO afgenomen worden.

Inschatting van belasting en risico

AF progressie is een voorbode van het optreden van MACCE. Door middel van continue ritmemonitoring kan AF progressie nauwkeurig worden vastgesteld. Wij verwachten dat onze aanpak in de toekomst de diagnostische aanpak van patiënten

met AF in de dagelijkse klinische praktijk zal veranderen. Door het gebruik van continue atriale ritmemonitoring zal de vroegtijdige opsporing van AF en AF progressie primaire diagnostische doelen worden. Het bepalen van biomarkers ten tijde van een acute episode van AF zal plaatsvinden, zoals inmiddels klinische routine is bij patiënten met een acuut coronair syndroom (*diagnose voor shock*). Ons onderzoek zal ook een nieuw model voor risicopredictie genereren, wat onderscheid zou moeten maken tussen hoogrisicopatienten en patiënten die minder risico's lopen met betrekking tot AF progressie. Deze resultaten zullen worden gegenereerd door middel van robuuste klinisch-epidemiologische technieken, maar ook door middel van hoogstaande nieuwe analysetechnieken die in staat zijn om de verborgen associaties tussen hypercoagulatie, atriale remodeling, vasculaire ziekte, en AF progressie vinden zijn.

Risico's die verbonden zijn aan deelname met de studie zijn met name geassocieerd met de implantatie van de looprecorder. De implantatie is een eenvoudige ingreep met een kleine kans op complicaties (<0,3%). Complicaties die kunnen optreden zijn het optreden van een nabloeding of infectie. Beide complicaties zijn goed behandelbaar. Daarnaast wordt op 2 momenten een venapunctie verricht. Bloedafnamen zijn niet anders dan bloedafnamen voor reguliere zorg. Zo mogelijk zullen deze afnamen gecombineerd worden. Risico's zijn nihil en bestaan bijvoorbeeld uit een lokale bloeditstorting. Zenuwbeschadigingen worden nauwelijks gerapporteerd.

In een subgroep van 100 patiënten zal een bloedafname worden verricht op het moment van een acute episode van AF in het kader van een substudie (TOC studie). In een andere groep van 100 patiënten die pulmonaalvene isolatie (PVI) ondergaan in het kader van hun reguliere behandeling, zal bloed worden afgenomen in de atria voor een andere substudie (SOC studie). Hiervoor is geen extra prik noodzakelijk. Het bloed zal worden afgenomen door gebruik te maken van de katheters die worden gebruikt voor de PVI.

In een andere subgroep van 150pts (met early onset self-terminating AF) en 50pts (die ook CABG ondergaan) zal bij baseline een MRI scan van de hersenen gemaakt worden en een uitbereid NPO onderzoek afgenomen worden. Op het einde van de studie zal aan alle patiënten gevraagd worden of ze een verkorte NPO willen afnemen. Het doel van dit onderzoek is dan ook om te bekijken of boezemfibrilleren leidt tot verminderde bloedstroom naar de hersenen en tot problemen met het geheugen en andere psychische verschijnselen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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 >18 jaar
- Totaal <10 jaar bekend met paroxysmal, zelf-terminerend Boezemfibrilleren
- Ten minste 1 gedocumenteerde episode en 2 symptomatische episodes or 2 gedocumenteerde episodes, gedocumenteerd op:
 - AF op ECG, Holter, looprecorder, eventrecorder of MyDiagnostic
- OF
- Subklinisch AF (SCAF) gedetecteerd met een Medtronic Pacemaker (atrial rate >190bpm, >6 minuten)
- Bereid informed consent te tekenen voor de registry
- Bereid en in staat om een looprecorderimplantatie te ondergaan (bij patienten zonder pacemaker)
- CHADSVASc-score kleiner of gelijk aan 5.
- Geen andere indicatie voor orale anticoagulantia (bijvoorbeeld een mechanische klep).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet-zelfterminerend, persisterend atriumfibrilleren;
- Alleen AF bij een duidelijke trigger (bijvoorbeeld postoperatief, bij een infectie);
- Congenitale hartziekten
- Niet tijdelijk willen stoppen met (N)OAC voor coagulatie fenotypering (bij patiënten die al (N) OAC gebruiken vóór opname in dit onderzoek), met uitzondering voor patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische beroerte / voorbijgaande ischemische aanval;
- Eerdere pulmonaalvenenisolatie (PVI) of op de wachtlijst of intentie om patient op de wachtlijst voor PVI te zetten.
- Gebruik van amiodarone of verwachting dat hier mee gestart gaat worden.
- ICD, CRT of een pacemaker (anders dan een Medtronic pacemaker)
- Levensverwachting < 2,5 jaar
- >50% ventriculaire pacing bij patienten met een Medtronic pacemaker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 28-06-2017

Aantal proefpersonen: 750

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Implanteerbare looprecorder (ILR)

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
Ander register	Clinicaltrials.gov NCT02726698
CCMO	NL53561.042.16