

Katheter-gebaseerde ablatie bij boezemfibrilleren vergeleken met een conventionele behandeling bij patiënten met hartfalen met een behouden ejectiefractie - Onderzoeker geïnitieerde, prospectief, parallelle groepen, gerandomiseerde, open, geblindeerde eindpuntbeoordeling (PROBE), interventionele multicenter strategie studie

Gepubliceerd: 27-06-2024 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Het doel van CABA-HFPEF is om te beoordelen of katheterablatie (CA) voor atriumfibrilleren (AF) nadelige cardiovasculaire (CV) uitkomsten kan voorkomen bij patiënten met hartfalen (HF) met een behouden of licht verminderde ejectiefractie (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56877

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CABA-HFpEF

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

Boezemfibrilleren / atriumfibrilleren, HFpEF / hartfalen met een behouden pompfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin

Overige ondersteuning: Boston Scientific Cooperation International, Het onderzoek wordt gefinancierd door het Duitse centrum voor Cardiovasculair Onderzoek (DZHK) en Boston Scientific International S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ablatie, Boezemfibrilleren, HFpEF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat wordt gedefinieerd als een combinatie van cardiovasculaire sterfte, beroerte (eerste en terugkerende) en totale (eerste en terugkerende) ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopname vanwege hartfalen of acuut coronair syndroom.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Sterfte (onafhankelijk van oorzaak),
2. CV overlijden,
3. beroerte (eerste en terugkerende) ,
4. Totale (eerste en terugkerende) ongeplande CV-ziekenhuisopname vanwege hartfalen of acuut coronair syndroom,

5. Ongeplande ziekenhuisopname vanwege atriale aritmie,
6. Totaal (eerste en terugkerende) geplande en ongeplande CV ziekenhuisopnames,
7. Nachten in het ziekenhuis,
8. Dagen levend en uit het ziekenhuis,
9. AF-last (percentage AF bij 12 maanden FU Holter ECG),
10. Verandering in LVEF,
11. Verandering in NYHA-klasse en EHRA-score,
12. Verandering in de kwaliteit van leven

Verkennde uitkomstparameters:

1. Type ablatiestrategie
2. Structurele en functionele veranderingen na 12 maanden FU (echocardiografie),
3. Biomarkereffecten en veranderingen na 12 maanden FU (bijv. NT-proBNP, CRP),
4. Nierfunctie (eGFR),
5. Andere maatstaven voor de kwaliteit van leven,
6. Kosteneffectiviteit

Secundaire veiligheidseindpunten:

De veiligheidsuitkomstparameter is een samenstelling van de totale mortaliteit, beroerte binnen 90 dagen na AF-ablatie en ernstige bijwerkingen die van bijzonder belang zijn gerelateerd aan CA of andere ritmecontroletherapieën.

Alle uitkomstparameters zullen centraal worden beoordeeld door de Endpoint Review Committee (ERC). Alle veiligheidsuitkomstparameters zullen alleen

beschrijvend worden geanalyseerd, maar maken geen deel uit van het biometrische

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen (HF) wordt geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit en is een van de meest voorkomende redenen voor ziekenhuisopname in ontwikkelde landen (1). HF met behouden ejectiefractie (HFpEF) is verantwoordelijk voor ongeveer de helft van de HF-diagnoses (2). Hoewel de prevalentie van atriumfibrilleren (AF) bij HF met licht verminderde ejectiefractie (HFmrEF; 40-60%) lager is dan die van HFpEF, is deze hoger dan die van HFrEF (3).

De incidentiecijfers van sterfte (onafhankelijk van oorzaak), HF-ziekenhuisopnames en beroerte lijken iets lager te zijn bij HFmrEF-patiënten dan bij HFpEF- of HFrEF-patiënten (3). Er zijn minder behandelingsopties voor patiënten met HFpEF dan voor patiënten met HFrEF. Sommige medicijnen zijn in ontwikkeling, zoals Empagliflozine, dat nog niet voor HFpEF/HFmrEF in de huidige ESC HF-richtlijnen is opgenomen (zie bijlage I), maar wel aangeraden wordt na goedkeuring door de EMA op basis van de EMPEROR-Preserved-studie (4).

Patiënten met HFpEF hebben een hoger risico tot het ontwikkelen van AF, met een prevalentie van AF tot 65% (3, 5-8). Onder degenen met een sinusritme zal een derde van de patiënten met HFpEF AF ontwikkelen binnen 3 tot 5 jaar na de diagnose van HFpEF. Omgekeerd verhoogt de aanwezigheid van AF de waarschijnlijkheid van het ontwikkelen van HFpEF met een factor vier in diverse populaties (9). Diastolische LV-disfunctie geassocieerd met HFpEF brengt patiënten in een hemodynamisch kwetsbare toestand, die verder kan worden verergerd door het verlies van atriale contractie en vermindering van het hartminuutvolume geassocieerd met AF. De aanwezigheid van AF bij HFpEF-patiënten leidt dus tot een significante toename van ziekenhuisopnames, sterfte en beroertes (3, 7, 10-12).

Het herstellen en behouden van het sinusritme bij patiënten met HFpEF en AF zou de cardiovasculaire (CV) uitkomsten kunnen verminderen. In de EAST-AFNET 4 studie leidde vroege ritmecontroletherapie tot een reductie van 21% in CV events bij patiënten met recent gediagnosticeerde AF die hedendaagse, op richtlijnen gerichte therapie kregen (13). Omgekeerd suggereerde een recente analyse van de AFFIRM-studie (*rate vs ritme*), die volledig gebaseerd was op anti-aritmica (AAD), geen verschil in uitkomst (14). Ook bij patiënten met AF en HF liet AAD-therapie vergeleken met frequentiecontrole geen significante verschillen zien in mortaliteit (onafhankelijk van oorzaak), CV mortaliteit of HF-ziekenhuisopnames (15-16). Kathetergebaseerde ablatie (CA), vooral wanneer uitgevoerd als initiële ritmecontrole, resulteert in minder recidieven van AF

dan bij AAD-therapie (13, 17). In de CASTLE-AF studie, een gerandomiseerde multicenter studie bij patiënten met HF met verminderde ejectiefractie (HFrEF) en AF, CA toonde een significante reductie in sterfte en verslechterende HF-opnames aan vergeleken met medische therapie (ritmecontrole of frequentiecontrole) (18). Daarom wordt CA nu aanbevolen (klasse IIa) bij geselecteerde patiënten met symptomatisch AF en HFrEF.

Bij patiënten met HFpEF en AF toonden kleine observationele onderzoeken aan dat herstel van het sinusritme (meestal door middel van CA) resulteerde in een verbeterde kwaliteit van leven en verbeterde HF-symptomen (19, 20). Een retrospectieve observationele studie met 283 patiënten met HFpEF en AF rapporteerde een lager percentage van een combinatie van CV sterfte of ziekenhuisopname voor HF met ritme (meestal CA) versus frequentiecontrole (21).

Een HF-subanalyse van de CABANA-studie vond een significant klinisch voordeel van CA (d.w.z. 36% relatieve reductie) bij patiënten met HF (d.w.z. NYHA-klasse $\geq$ II) (22). Een soortgelijk klinisch voordeel werd gevonden in een subgroep van patiënten met HF van de EAST-AFNET 4 studie (23). Van de 802 patiënten met HF die deelnamen aan de EAST-AFNET 4 studie, ondervonden 94/396 gerandomiseerd naar vroege ritmecontrole een eerste primaire uitkomst, 26% minder dan de 130/402 patiënten gerandomiseerd naar de gebruikelijke zorg. In deze subanalyse was de reductie in CV sterfte (46%, HR 0,54) en beroerte (54%, HR 0,46) bijzonder uitgesproken. Alles bij elkaar genomen suggereren deze hypothesegenererende gegevens dat ritmecontrole op basis van CA vooral nuttig zou kunnen zijn bij patiënten met AF en HF.

Zoals bij HFpEF aangetoond, is er geen eerdere gerandomiseerde studie van voldoende omvang die de rol van CA bij patiënten met AF en HFmrEF heeft onderzocht. Een subgroepanalyse in de EAST-AFNET4-studie toonde een vermindering van cardiovasculaire voorvallen met vroege ritmecontrole, waaronder CA, bij patiënten met AF en HF (gedefinieerd als NYHA II-III en LVEF $<50\%$), maar omvatte slechts 16,8% HFmrEF-patiënten (23). Een subgroepanalyse in de CABANA-studie toonde een vermindering van de mortaliteit en een verbeterde levenskwaliteit ten opzichte van AAD-therapie bij patiënten met AF en HF (gedefinieerd als NYHA $>II$) en omvatte 11,7% van de patiënten met een EF tussen 40% en 50% (22).

Tot nu toe heeft geen enkele klinische studie de effecten van CA op CV uitkomsten getest of momenteel getest bij patiënten met HFmrEF of HFpEF en AF. Om dit aan te pakken, test CABA-HFPEF of CA de CV-uitkomsten kan verbeteren in vergelijking met de gebruikelijke zorg bij deze patiënten. De resultaten van CABA-HFPEF zullen aanzienlijk bijdragen aan het huidige bewijsmateriaal over op ablatie gebaseerde ritmecontrole voor deze grote populatie die dringend behoefte heeft aan behandelingen die de klinische resultaten verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het doel van CABA-HFPEF is om te beoordelen of katheterablatie (CA) voor atriumfibrilleren (AF) nadelige cardiovasculaire (CV) uitkomsten kan voorkomen bij patiënten met hartfalen (HF) met een behouden of licht verminderde ejectiefractie (respectievelijk HFpEF of HFmrEF).

Onderzoeksopzet

Een onderzoeker geïnitieerde, prospectieve, gerandomiseerde, open, geblindeerde eindpuntbeoordeling (PROBE) met parallelle groepen, interventionele strategiestudie in meerdere centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd in twee onderzoekarmen: - Interventionele arm (groep 1): Ritmecontrolebehandeling met katheterablatie voor atriumfibrilleren als aanvulling op therapie voor hartfalen volgens de huidige richtlijnen van de European Society of Cardiology. - Controle-arm (groep 2): Gebruikelijke medische zorg volgens de huidige ESC-richtlijnen voor diagnose en behandeling van atriumfibrilleren, naast op richtlijnen gebaseerde therapie voor hartfalen. Katheterablatie wordt afgeraden voor patiënten in de controlearm, maar is wel een optie als dit tijdens de studie medisch noodzakelijk is. CABA-HFPEF vergelijkt een strategie van systematische, vroege CA naast de gebruikelijke zorg bij patiënten met HFmrEF/HFpEF en AF. De studie heeft het potentieel om de prognose te verbeteren in dit cohort van moeilijk te behandelen patiënten. Geen van de therapieën die bij CABA-HFPEF worden gebruikt, is experimenteel. Patiënten ontvangen goedgekeurde, CE-gemarkeerde en aanbevolen therapieën voor AF binnen indicaties volgens de huidige richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten die deelnemen aan deze klinische studie worden niet blootgesteld aan risico's die bij een reguliere behandeling niet zouden bestaan.

Contactpersonen

Publiek

Charité Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1
Berlin 13353
DE

Wetenschappelijk

Charité Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1
Berlin 13353
DE

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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming
3. Klinisch bewijs van symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse II-III)
4. Paroxysmaal of aanhoudend atriumfibrilleren gedocumenteerd (op 12-lead, multiple of single lead ECG) ten minste één keer in de laatste 12 maanden.
5. Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) 40-49% OF LVEF $\geq 50\%$ met ten minste één van de volgende HFpEF-echocardiografische bevindingen (elke lokale meting uitgevoerd tijdens de screeningsperiode):
 - A. Vergroting van het linker atrium (LA), gedefinieerd door ten minste 1 van de volgende: LA-breedte (diameter) $\geq 3,8$ cm of LA-lengte $\geq 5,0$ cm of LA-gebied ≥ 20 cm² of LA-volume ≥ 55 ml of LA-volume-index ≥ 29 ml/m²
 - B. Linkerventrikelhypertrofie (dikte van het septum of dikte van de achterwand $\geq 1,1$ cm of relatief wanddikte $> 0,42$)
6. Patiënten met ten minste 1 van de volgende aandoeningen:
 - A. HF-ziekenhuisopname (gedefinieerd als HF vermeld als de belangrijkste reden voor ziekenhuisopname) binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek en NT-proBNP > 200 pg/ml voor patiënten met sinusritme (SR) of > 600 pg/ml voor patiënten met AF op het moment van bloedafname

B. NT-proBNP >300 pg/ml voor patiënten in SR of >900 pg/ml voor patiënten met AF op screening-ECG

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt kan of wil geen geïnformeerde toestemming geven
2. Patiënt is niet geschikt voor ritmecontrole van AF (bijv. permanent AF, langdurig persisterend AF).
3. Eerdere CA van het linker atrium of chirurgische behandeling van AF
4. Acut gedecompenseerd HF, NYHA IV (patiënten kunnen worden geïncludeerd na stabilisatie)
5. Hartklepziekte waarvoor binnen 3 maanden een interventionele of chirurgische behandeling nodig is
6. Hartoperatie gepland binnen 3 maanden
7. Eerdere harttransplantatie of vermeld voor harttransplantatie of implantatie van een harthulpapparaat
8. Onbehandelde hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie (na succesvolle behandeling van schildklierdisfunctie kunnen patiënten worden ingeschreven)
9. Patiënt heeft contra-indicatie voor orale antistolling
10. Elke ziekte die de levensverwachting beperkt tot minder dan 1 jaar
11. Actieve systemische infectie (na succesvolle behandeling van infectie kunnen patiënten worden geïncludeerd)
12. Vrouwen die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven of vrouwen die zwanger kunnen worden zonder zeer effectieve anticonceptie (PEARL-index < 1%),
13. Patiënt wordt opgenomen in een ander klinisch onderzoek
14. Onvermogen om de studieprocedures na te leven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-09-2024
Aantal proefpersonen:	111
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
ClinicalTrials.gov	NCT05508256
CCMO	NL86442.100.24