

Een multicenter, nationale, gerandomiseerde, open-label, parallelle groep, 2-armige fase 3-studie om de effectiviteit van pulsed field ablatie te vergelijken met radiofrequentie ablatie voor het verkrijgen en behouden van sinusritme in patiënten met symptomatisch, paroxysmaal boezemfibrilleren die een tweede pulmonaal venen isolatie ondergaan

Gepubliceerd: 29-08-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

In dit onderzoek willen we twee verschillende technieken vergelijken voor de tweede ablatie bij patiënten die tevergeefs een eerdere ablatie hebben ondergaan. De eerste techniek heet "radiofrequentie ablatie*" en de tweede techniek heet *pulsed...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56980

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPEAT-AF

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

Atriumfibrilleren; katheterablatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Boston Scientific, Boston Scientific Cooperation International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atriumfibrilleren, Hart ritme monitor, Herablatie, Pulsed field ablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is vrijheid van terugkerende AF/AT/AFI bij follow-up van 12 maanden, gedefinieerd als geen gedocumenteerde AF-recidief van >30 seconden binnen 3 tot 12 maanden na randomisatie (3-maanden blanking periode).

Secundaire uitkomstmaten

- majeur secundair eindpunt: vrijheid van terugkerende AF/AT/AFI bij follow-up van 24 maanden, gedefinieerd als geen gedocumenteerde AF-recidief van >30 seconden binnen 3 tot 24 maanden na randomisatie (3-maanden blanking periode).
- Vrijheid van AF/AFI/AT-recidive bij follow-up van 12 en 24 maanden (geen blanking periode)
- Herhaalde PVI binnen 12 en 24 maanden na AF-ablatie
- Acuut resultaat: 100% PV-isolatie na herhaalde ablatie
- AAD-therapie geïnitieerd/herstart na 3, 6, 12 en 24 maanden follow-up

- AF-burden (verhouding van cumulatieve tijd in AF gedeeld door de totale tijd gedurende de follow-up)
- Delta AF-burden (AF-burden voor herhaalde AF-ablatie min AF-burden na AF-ablatie)
- Kwaliteit van leven (AFEQT- en Eq-5D-5L-vragenlijsten)
- Proceduretijd (van start veneuze toegang tot sluiting veneuze toegang)
- Linkeratrium 'dwell' tijd (som van in- en uitlooptijden van de katheter in het linkeratrium)
- Totale ablatietijd (van eerste ablatie tot laatste ablatie)
- Fluoroscopietijd (totale duur)
- Duur van ziekenhuisopname voor herhaalde ablatieprocedure
- Progressie naar persisterend AF
- Ziekenhuisopname voor hartfalen
- ziekenhuisopname/-bezoek voor AF
- CVA
- ECV / iv chemische cardioversie
- QALY's (kosten-effectiviteit)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Boezemfibrilleren is een probleem waarbij het hart soms onregelmatig klopt. Abnormale impulsen ontstaan in de longaders en deze kunnen boezemfibrilleren veroorzaken. Gelukkig is er een behandeling die kan helpen: een ablatie. Bij een ablatie wordt een dun buisje, ook wel een katheter genoemd, via de lies naar het hart gebracht. Met deze katheter wordt de overgang van de vier longaders naar de linker hartboezem een litteken gemaakt door verhitting,

vriezen of een elektrische puls (ablatie). Dit litteken zorgt ervoor dat eventuele hartritmestoornissen en andere elektrische signalen vanuit de longaders het hart niet meer kunnen bereiken.

Soms kan het gebeuren dat het boezemfibrilleren toch terugkomt. Dit kan verschillende redenen hebben. Bij de meeste patiënten (wel 85% van de mensen) zien we dat er weer elektrische geleiding is opgetreden op de plek van de eerdere ablatie. Dit maakt het mogelijk voor elektrische signalen om toch weer het hart te bereiken en weer boezemfibrilleren te veroorzaken.

Bij de uitvoering van de tweede ablatie maakt de cardioloog een gedetailleerde landkaart van de elektrische geleiding van het hart en de longaders. Als er weer geleiding van de longaders wordt waargenomen dan zal de cardioloog deze met radiofrequentie ablatie opheffen. Dit houdt in dat het uiteinde van de katheter wordt verhit, waardoor de verbinding wordt weggebrand.

Sinds enkele jaren is er ook een andere veelgebruikte ablatie techniek genaamd **pulsed field ablatie**. Met deze techniek worden hartspiercellen inactief gemaakt door een korte, maar sterke stroomschok. De bijbehorende katheter kan per longader onderzoeken of er een nieuwe verbinding is met de boezem, zonder dat daarvoor de uitgebreide landkaart hoeft te worden gemaakt. Als er een nieuwe verbinding wordt ontdekt, kan de cardioloog deze met een stroomschok opheffen. Pulsed field ablatie is een snelle techniek, waarmee met minder informatie hetzelfde doel kan worden bereikt. Op dit moment is echter nog niet bekend welke techniek de beste resultaten geeft.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen we twee verschillende technieken vergelijken voor de tweede ablatie bij patiënten die tevergeefs een eerdere ablatie hebben ondergaan. De eerste techniek heet "radiofrequentie ablatie*" en de tweede techniek heet **pulsed field ablatie**.

We willen graag weten welke van deze twee technieken het beste werkt om boezemfibrilleren te verminderen en ervoor te zorgen dat het wegblijft na de behandeling. Beide technieken zijn al veilig gebleken voor deze ingreep, maar we willen nu uitzoeken welke van de twee het meest effectief is bij mensen die een eerdere ablatie hebben gehad. Dit is nog niet eerder onderzocht.

Tijdens het onderzoek zullen we verschillende zaken bestuderen. Het hoofddoel van dit onderzoek is dus om te ontdekken welke techniek ervoor zorgt dat het boezemfibrilleren het best wegblijft in de twee jaar na de behandeling. We gaan dit continu meten met een kleine implanteerbare hartritme monitor (IHM). Daarnaast gaan we kijken hoe het met de kwaliteit van leven gaat, of patiënten extra in het ziekenhuis moet worden opgenomen, hoe lang de beide ingrepen duren, of er eventueel een derde ablatie nodig is en of er nog medicatie nodig is.

We hopen met de resultaten van dit onderzoek betere keuzes te kunnen maken in de toekomst voor patiënten die een tweede ablatie voor boezemfibrilleren ondergaan.

Onderzoeksopzet

Deze multicentrische, nationale, gerandomiseerde, open-label, parallelle groeps, fase 3-studie heeft tot doel de effectiviteit van twee verschillende technieken voor de tweede ablatie te vergelijken bij patiënten die eerder een onsuccesvolle ablatie voor boezemfibrilleren (AF) hebben ondergaan. De twee vergeleken technieken zijn "radiofrequentie-ablatie" (RF) en "pulsed field ablatie" (PFA).

Patiënten zullen screeningsevaluaties ondergaan, waaronder een beoordeling van de medische geschiedenis, medicatiebeoordeling, documentatie van AF, echocardiogram en evaluatie door een elektrofysioloog. In aanmerking komende patiënten zullen schriftelijke geïnformeerde toestemming geven volgens nationale voorschriften.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd op vijf klinische centra in Nederland. Ingeschreven patiënten die voldoen aan inclusie- en exclusiecriteria zullen 1:1 worden gerandomiseerd naar PFA of RF met behulp van een tool binnen de Netherlands Heart Registration (NHR) database. De randomisatie zal plaatsvinden 1 maand voor de ablatie.

Patiënten zullen worden geëvalueerd op pulmonaalvenenisolatie aan het begin van de ablatie. Degenen met reeds geïsoleerde pulmonaalvenen worden gevolgd in een observationeel register in samenwerking met de NHR.

Bij alle gerandomiseerde patiënten zal een implanteerbare hartritme monitor minstens 1 maand voor de herhaalde ablatie worden geïmplanteerd en na 24 maanden of eerder indien nodig worden verwijderd. Patiënten zullen voorafgaand aan de procedure ononderbroken orale anticoagulatietherapie ondergaan.

Het onderzoek heeft tot doel te bepalen welke techniek recidieven van AF beter vermindert en voorkomt. Het primaire eindpunt is de afwezigheid van boezemfibrillatie in de twee jaar na de behandeling. Secundaire eindpunten omvatten de kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames, duur van de ingreep, behoefte aan een derde ablatie en extra medicatie. De resultaten zullen de behandelkeuzes sturen voor toekomstige patiënten die een herhaalde ablatie voor boezemfibrilleren ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden in een 1:1-verhouding willekeurig toegewezen aan RF-ablatie of PFA. PFA-ablatie-arm (interventiearm) Alle patiënten zullen worden gesedeerd met algehele anesthesie

of sedatie volgens het instellingsprotocol. Intraveneuze heparine zal als bolussen en continue infusies worden toegediend om een geactiveerde stollingstijd van 300s te verkrijgen vóór de eerste ablatie en gedurende de procedure. Er zal toegang worden verkregen tot de femorale ader, en er zal een enkele transseptale punctie worden uitgevoerd met een 8,5-F-sheath, die wordt vervangen door een 13-F-sheath in het linker atrium. Een basis elektrofysiologische beoordeling van de PV-verbinding zal worden uitgevoerd met de FARAWAVE-katheter in elke PV. Als PV-herverbinding wordt gedetecteerd in één of meerdere PV's met diagnostische katheters, zal de patiënt een PFA-herablatie ondergaan, volgens het proefprotocol. Als PV-herverbinding niet wordt gedetecteerd met diagnostische katheters (100% PV-isolatie/duurzame PVI), zal de patiënt worden geëxcludeerd uit de studie en gevolgd worden in een registry. Geëxcludeerde patiënten zullen behandeld worden volgens het oordeel van de behandelend cardioloog (of met de FARAWAVE-katheter of RF-ablatie) en zullen niet langer het studieprotocol volgen. Propofol-bolussen gesynchroniseerd met PFA-toepassingen: een 0,035-inch, 180 cm extra-stijve, rechte of j-vormige geleidedraad zal worden gebruikt om elke ader te canuleren. Een multielectrode FARAWAVE-ablatiekatheter zal over de geleidedraad naar het linker atrium worden gebracht. De geleidedraad zal worden opgeschoven naar de doel-PV, de kathetersplines zullen worden uitgezet om zich aan de anatomie aan te passen (door de uitzetknop in te trekken) en de uitgezette katheter zal worden opgeschoven naar de ostium van de doel-PV. De positionering van de PFA-ablatiekatheter in het ostium zal worden gevolgd met ICE-beeldvorming en/of fluoroscopie. Een ablatiedosis van 2 kV zal worden toegediend volgens de richtlijnen voor FARASTAR. Alle PV's, ongeacht herverbinding, zullen worden herablateerd/her-geïsoleerd en herantraliseerd met PFA (dwz herhaalde PVI). Het aantal pulsen, golfvormen (monofasisch/bifasisch), uitvoer van de generator en aantal toepassingen (minimaal 8 per PV) dat wordt toegediend met de FARAWAVE-ablatiekatheter, wordt bepaald door de individuele onderzoeker. Cavotricuspidale isthmus (CTI)-ablatie kan worden uitgevoerd met een RF-ablatiekatheter, indien nodig. Onderzoekers worden afgeraden extra ablaties uit te voeren voor niet-PV-triggers, tenzij noodzakelijk. Patiënten met atriale flutter en atriale tachycardie waren bij aanvang uitgesloten om ablaties van niet-PV-triggers te minimaliseren. Acute isolatie van de behandelde PV's zal worden bepaald door het in kaart brengen van elektroden op elke spline van de PFA-katheter. Bovendien zal pacing worden uitgevoerd bij elk bipolair elektrodenpaar (1-2 van spline 1 en 2, 2-3 van spline 2 en 3, enz.). Er is geen wachttijd toegestaan. Post-ablatie testen voor letsel aan de nervus phrenicus wordt aanbevolen met behulp van fluoroscopie om beweging van het diafragma te detecteren. PFA-kathetersysteem Voor deze studie zullen twee componenten van het PFA-systeem worden gebruikt: aangepaste PFA-generator (Farastar, Farapulse, Menlo Park, Californië), over-de-draad 12-F multielectrode PFA-katheter (Farawave, Farapulse; en de 13-F stuurbaar omhulsel (Faradrive, Farapulse) De "single-shot" multielectrode PFA-katheter van Farawave is de primaire ablatiekatheter die wordt gebruikt voor PV-isolatie in deze studie. Het bestaat uit 5 splines met 4 elektroden per spline en 1 elektrode beschikbaar voor elektroanatomische visualisatie. In deze studie kunnen beide diameters van de volledig ingezette "flower"-configuratie van de Farawave-ablatiekatheter, 31 of 35 mm, worden gebruikt op basis van de voorkeur van de arts. RF point-by-point ablatie-arm (controlearm) Alle patiënten zullen worden gesedeerd met algehele anesthesie of sedatie volgens het instellingsprotocol. Intraveneuze heparine zal als bolussen en continue infusies worden toegediend om een geactiveerde stollingstijd van 300s te verkrijgen vóór de eerste ablatiehaard en gedurende de procedure. Herhaalde PVI met RF-ablatie zal worden uitgevoerd volgens de standaardpraktijk. Na een dubbele transseptale

punctie zal een gedetailleerde activatiemap van het linker atrium worden uitgevoerd met een multipolaire mappingkatheter met hoge dichtheid. Alle commercieel verkrijgbare mapping-systemen zijn toegestaan. RF-ablatie zal worden uitgevoerd met RF-ablatiekatheters met contactkrachtgevoeligheid en gekoelde punt. De PV-herverbindingssite zal worden geïdentificeerd, en focale RF-ablatiehaarden zullen worden toegediend op plaatsen van PV-herverbinding. Figuur 2 geeft de locaties aan voor herablatie in de point-by-point RF-arm. Ablatiehaarden moeten worden gericht op de PV's. Lage-spanningsgebieden in de carina en ostia kunnen ook opnieuw worden geïsoleerd. CTI-ablatie kan worden uitgevoerd, indien nodig. Onderzoekers worden afgeraden extra ablaties uit te voeren voor niet-PV-triggers, tenzij noodzakelijk. Als er tijdens de procedure atypische flutter of AT optreedt, wordt aanbevolen om deze aritmieën niet te ableren. Post-ablatie testen voor letsel van de nervus phrenicus wordt aanbevolen met behulp van fluoroscopie om beweging van het diafragma te detecteren. Implanterbare hartritme monitor (IHM) IHM's zullen bij alle gerandomiseerde patiënten ten minste 1 maand voorafgaand aan herhaalde ablatie worden geïmplanteerd. IHM's worden geïmplanteerd in de hartkatheterisatie en zullen worden geïmplanteerd volgens standaardprocedures. IHM-explantatie zal plaatsvinden bij 24 maanden follow-up volgens de standaardpraktijk. Eerdere explantatie kan plaatsvinden in geval van infectie of bijwerking en zal gebaseerd zijn op het oordeel van de behandelende arts.

Inschatting van belasting en risico

Het enige additionele risico dat deze studie met zich mee brengt t.o.v. een reguliere ablatie, is het plaatsen van de implanterbare hartritme monitor. De complicaties die hierbij kunnen optreden zijn laag en bestaan uit tijdelijke gevoeligheid rondom de injectieplaats na het plaatsen of een lokale infectie. Dit laatste is zeldzaam (<1%), maar leidt wel tot het verwijderen van de IHM en behandeling met antibiotica.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ

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)

- Eén eerdere pulmonaalvenenisolatie met PFA, cryoballon of radiofrequentie in afgelopen 5 jaar
- Recidief, symptomatisch, paroxysmaal atriumfibrilleren
- leeftijd 18-80 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Persistente AF (door diagnose van duur >7 dagen)
- Onderging extra ablaties buiten de longaders tijdens eerdere AF-ablatie
- Linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) <30%, zoals gedocumenteerd door TTE (binnen <3 maanden voorafgaand)
- Linkeratriumvolume-index >60 ml/m² of linkeratrium anteroposterieure diameter >5,5 cm
- NYHA Klasse III of IV
- Intramuraal trombus, tumor of andere afwijking die veilige katheterinvoer of manipulatie verhindert
- BMI >35 kg/m²

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2024
Aantal proefpersonen:	154
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	FARAPULSE® Pulsed Field Ablation System
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2024
Soort:	Eerste indiening
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
ClinicalTrials.gov	NCT06199180
CCMO	NL85119.042.24