



Skrócony opis projektu

Wczesna ablacja migotania przedsionków u pacjentów z kardiomiopatią przerostową - FALCON trial Wprowadzenie - krótki opis problemu badawczego i uzasadnienie

Kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy, HCM) jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą mięśnia sercowego, charakteryzującą się zróżnicowanym obrazem i przebiegiem klinicznym. Pierwsze kompleksowe opisy kliniczne choroby pochodzą z lat 60-tych ubiegłego stulecia. Obecnie chorobę rozpoznaje się na podstawie obrazu fenotypowego stwierdzając przerost mięśnia lewej komory, którego nie można wytłumaczyć na skutek zwiększonego obciążenia hemodynamicznego. W większości zdiagnozowanych klinicznie przypadków grubość mięśnia lewej komory wynosi 15 mm lub więcej (średnia 21 mm), ale obserwuje się też pacjentów z masywnym przerostem (do 30 do 50 mm) w niektórych przypadkach jest on mniejszy (od 13 do 14 mm wśród członków rodzin) co niekiedy wymaga różnicowania z przerostem wtórnym do nadciśnienia tętniczego lub fizjologicznym sercem sportowca.

Badania epidemiologiczne wykazały częstość występowania choroby na 1 na 500 osób w populacji ogólnej, ale uwzględniając diagnozę kliniczną i genetyczną częstość występowania osiąga 1 na 200. Można, oszacować, że w Polsce ok 100 000 osób może być dotknięte HCM, przy czym chorobę ma zdiagnozowaną tylko część z nich; zwykle za pomocą metod obrazowych. Na całym świecie HCM prawdopodobnie dotyczy około 20 milionów ludzi występując w wielu grupach etnicznych i rasach oraz wpływa w równym stopniu na obie płcie. Kardiomiopatia przerostowa jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący i związana najczęściej z mutacjami w jednym z kilkunastu genów kodujących białka sarkomeru.

Migotanie przedsionków (AF) występuje u 20-25% pacjentów z kardiomiopatią przerostową, a roczna zachorowalność na AF wynosi w HCM od 2% do 3%. Częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów z kardiomiopatią przerostową poniżej 65 roku pozostających pod opieką Narodowego Instytutu Kardiologii, będącego ośrodkiem referencyjnym wyniosła 25.5%. Uwzględniając starszych pacjentów odsetek ten jest jeszcze wyższy, co podkreśla dużą częstość i rangę tego problemu klinicznego w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Rozwój technologii ciągłego monitorowania EKG oraz zmieniające się w efekcie czułość i swoistość diagnozy AF, powodują, że rozpoznanie występowania AF w populacji z HCM może sięgać nawet 40-50%. Jednocześnie aktualne opracowania wskazują, że AF obciąża znacząco rokowanie u chorych z HCM i wystąpienie jakiegokolwiek jego formy wiąże się ze znamiennie zwiększonym ryzykiem zatorowości obwodowej (w tym udarów OUN) [ryzyko względne (RR) 7,0; 95% CI 4,6-10,7], progresji niewydolności serca (RR 2,8; 95% CI 1,6-4,6), nagłego zgonu sercowego (RR 1,7; 95% CI 1,3-2,3) oraz śmiertelności całkowitej (RR 2,5; 95% CI 1,8-3,4) w obserwacji wynoszącej średnio 7 lat. Stąd zapobieganie rozwojowi AF u chorych z HCM wydaje się istotnym celem terapeutycznym w tej grupie.

Według rekomendacji Towarzystw Kardiologicznych przeskorną ablację AF można rozważyć u pacjentów bez znacznego powiększenia lewego przedsionka, u których objawy występują mimo leczenia, lub którzy nie mogą przyjmować leków antyarytmicznych albo taka jest preferencja pacjenta. Obecnie brak jest prospektywnych badań z randomizacją dotyczących leków antyarytmicznych w porównaniu z ablacją, co stanowi istotne ograniczenie wszystkich publikacji i rekomendacji dotyczących leczenia AF u pacjentów z HCM. Najlepsze dostępne dane rejestrowe wskazują, że początkowa próba utrzymania rytmu zatokowego z modyfikacją stylu życia i lekami antyarytmicznymi jest umiarkowanie skuteczna natomiast wskazują na potencjalnie istotną skuteczność ablacji; zwłaszcza we wczesnym okresie rozwoju AF u chorych z HCM. Powyższe uzasadnienie doprowadziło do zaprojektowania wnioskowanego badania.

CEL BADANIA

Badanie FALCON Study - Wczesna Ablacja Migotania Predsionków u Pacjentów z Kardiomiopatią Przerostową jest badaniem IV fazy, zaprojektowanym jako badanie dwustopniowe:

1. obserwacyjne z interwencją diagnostyczną,
2. randomizowane kontrolowane z trzema ramionami interwencji terapeutycznej

Celem badania jest porównanie 3 strategii (2 opartych na farmakoterapii oraz inwazyjnej metody wczesnej ablacji) zapobiegania nawrotom migotania przedsionków (AF) u chorych z rozpoznaniem kardiomiopatii przerostowej (HCM) Zweryfikowana będzie hipoteza badawcza, zakładająca, że wczesne leczenie migotania



przedsionków metodą ablacji przeczyniowej jest skuteczniejsze od dwóch alternatywnych i porównywanych w badaniu strategii farmakoterapii: 1. stosowanie amiodaronu lub 2. wyłącznie beta-blokera lub sotalolu. Charakterystyka populacji badanej: 725 chorych z rozpoznaniem HCM w fazie interwencji diagnostycznej oraz następnie 300 chorych w fazie randomizowanej interwencji terapeutycznej

POPULACJA

Kryteriami włączenia są:

1. postawione rozpoznanie kardiomiopatii przerostowej zgodnie z definicją Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego,
2. wyrażenie i podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu,
3. ukończony 18 rok życia

Kryteriami wyłączenia są:

1. wiek < 18 roku życia,
2. utrwalone migotanie przedsionków,
3. uprzednie leczenie amiodaronem,
4. bezwzględne przeciwwskazania do leczenia ablacją przeczyniową lub bezwzględne przeciwwskazania do leczenia amiodaronem,
5. Wymiar lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym w osi krótkiej >5,5cm lub pole powierzchni w projekcji czterojamowej > 35 cm²,
6. niewydolność serca w klasie IV wg NYHA,
7. dwukrotnie oznaczona frakcja wyrzucania lewej komory <30% pomimo optymalnego leczenia; w tym przynajmniej 1 x w trakcie rytmu zatokowego,
8. ciąża lub karmienie piersią,
9. uczestnictwo w innym badaniu klinicznych,
10. przewidywany brak współpracy pacjenta podczas badania (non compliance), 11. przeciwwskazanie bezwzględne do rezonansu magnetycznego,
12. inny ważny powód, który w opinii badacza nie kwalifikuje pacjenta do udziału w badaniu

OPIS INTERWENCJI: Do fazy obserwacyjnej badania zostanie włączonych 725 chorych z rozpoznaniem HCM, u których po uzyskaniu uświadomionej zgody na udział w badaniu zostanie wdrożona interwencja diagnostyczna:

- 1) wszczęcie ILR lub
- 2) zastosowanie wearable z funkcją ciągłego monitorowania 1-lead EKG lub
- 3) rozpoczęcie monitorowania IEGM u chorych z uprzednio wszczepionymi CIED. Do fazy randomizacji z pominięciem fazy obserwacji mogą zostać od razu włączeni chorzy z udokumentowanym podczas wizyty skriningowej napadem AF > 30 sek. W przypadku rejestracji napadu migotania przedsionków > 30 sek. pacjenci zostaną losowo przydzieleni w proporcji 2:1:1 do jednego z trzech ramion terapii: ablacja przeczyniowa vs. leczenie amiodaronem vs. leczenie sotalolem lub beta-blokerem. Do fazy randomizowanej interwencji terapeutycznej zaplanowano włączenie 300 chorych z HCM i potwierdzonym AF (150:75:75)

Kalkulację rozmiaru próby przeprowadzono dla złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego i dla głównej hipotezy badawczej (superiority: ablacja). Próba licząca łącznie 300 osób daje moc uzyskania istotnego statystycznie wyniku wynoszącą 0,813.

Czas trwania fazy obserwacyjnej zaplanowano na maksymalnie 24 miesiące, czas fazy interwencji terapeutycznej na podstawie randomizacji zaplanowano na 36 miesięcy. U chorych w trakcie trwania badania zostanie przeprowadzonych 14 wizyt planowych: 5 w fazie obserwacji i 9 w fazie randomizowanej interwencji terapeutycznej.

Wszyscy chorzy z implantowanymi elektronicznymi urządzeniami (ILR lub CIED) będą podlegać zdalnemu monitorowaniu przez cały czas badania.

Oceniane efekty leczenia:

PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY

1. zgon lub
2. udar/TIA lub
3. ponadplanową interwencję medyczną zdefiniowaną jako: hospitalizacja/wizyta na SOR/na Izbie Przyjęć/wizyta lekarska lub
4. przejście do innego ramienia terapii,

DRUGORZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE

1. ładunek migotania przedsionków (AF burden) > 12 godzin w ciągu którejkolwiek doby obserwacji,
2. średni ładunek migotania w okresie obserwacji,
3. wystąpienie niemego AF w populacji pacjentów z HCM,
4. wystąpienie arytmii komorowych w tym nieutrwalonych częstoskurczów komorowych,



5. nowe zmiany niedokrwienne w MRI OUN,
6. korelacja zmian w MRI OUN z AF burden
7. zmiana jakości życia oceniana kwestionariuszem SF-36 przed i po roku od randomizacji.

Planowana jest porównawcza analiza farmakoekonomiczna badanych ramion interwencji terapeutycznej u chorych z HCM i AF.

ZAGADNIENIA ETYCZNE

W trakcie badania na bieżąco będzie analizowane bezpieczeństwo prowadzenia badania. Badanie będzie prowadzone zgodnie z Helsińską Deklaracją Praw Człowieka, prawem obowiązującym w Polsce oraz zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP). Każdy pacjent włączony do badania podpisze dobrowolną i świadomą zgodę na udział w badaniu klinicznym. Żadne naciski ze strony personelu nie będą stosowane wobec pacjentów.