

Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met aliskiren ter voorkoming van belangrijke voorvallen op het gebied van hart- en vaatziekten bij ouderen (APOLLO studie, CSPP100G2301)

Gepubliceerd: 17-12-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primair: Onderzoek of de toevoeging van aliskiren aan andere bloeddrukverlagende middelen leidt tot minder CV events (samenstelling van CV overlijden, niet fataal MI of CVA en hartfalen). Onderzoek in hoeverre intensieve behandeling leidt tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34220

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APOLLO

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

cardiovasculaire voorvallen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aliskiren, APOLLO, cardiovasculaire voorvallen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Samenstelling van CV overlijden, niet fataal MI of CVA en hartfalen.

Secundaire uitkomstmaten

Effect op dagelijkse activiteiten, nierfunctie en totaal overlijden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertensie is een belangrijke risicofactor op het gebied van hart- en vaatziekten. Op oudere leeftijd bereikt hypertensie epidemische afmetingen en leidt tot hoge percentages belangrijke CV events. Naar verwachting leidt effectieve, primair of secundair preventieve behandeling tot een aanzienlijke risicoreductie.

Er zijn geen overtuigende gegevens bij ouderen vanaf welke bloeddruk behandeld zou moeten worden. Dit geldt met name voor de groep met een systolische bloeddruk tussen de 140 en 159 mmHg. Bij patiënten met pre-existente hart- en vaatziekten is het verband tussen de bloeddruk en het risico op events niet lineair. Het is daarom van belang om deze aspecten nader te onderzoeken. In het APOLLO onderzoek worden de effecten van de toevoeging van de directe renineremmer aliskiren aan de standaardbehandeling (hydrochlorothiazide of amlodipine) bestudeerd bij ouderen vanaf 65 jaar met een systolische bloeddruk van 130-159 mmHg. Combinatiebehandeling is nodig, omdat het niet te verwachten is dat een enkel middel zal leiden tot een bloeddrukdaling van 10 mmHg of meer. Deze waarde wordt gezien als de drempel waarbij een klinisch effect zichtbaar zal zijn. Mogelijk kan het werkingsmechanisme van aliskiren leiden tot additionele voordelen, dan die van bloeddrukverlaging alleen.

Doel van het onderzoek

Primair: Onderzoek of de toevoeging van aliskiren aan andere bloeddrukverlagende middelen leidt tot minder CV events (samenstelling van CV overlijden, niet fataal MI of CVA en hartfalen). Onderzoek in hoeverre intensieve behandeling leidt tot risicoverlaging.

Secundair: Effect op dagelijkse activiteiten, nierfunctie en totaal overlijden.

Explorerend: Effecten op specifieke CV outcome, zoals de individuele events van het samengestelde primaire eindpunt, resuscitatie, hartfalen, coronaire revascularisatie, ontstaan van diabetes, zelfredzaamheid, depressie e.d.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase IIIB onderzoek met 2x2 factorial design en 2 strata.

3 studiefasen:

1. Pre-run-in (1-4 weken): Zonder studiemedicatie. Beoordeling stabiliteit van de bloeddruk.
2. Run-in (4-5 weken): toewijzing aan 1 van 2 behandelingen, gebaseerd op de bestaande thiazide (HCT)/calciumantagonist (CA) behandeling:
 - a. CA: HCT 12,5/25 mg plus aliskiren 150/300 mg per dag (titratie).
 - b. HCT: amlodipine 5 mg en aliskiren 150/300 mg per dag (titratie).
 - c. Geen CA of HCT: Gerandomiseerde toewijzing aan groep a of b.
3. Dubbelblinde behandelingsfase (gemiddeld ongeveer 5 jaar): randomisatie naar
 - a. Aliskiren 300 mg plus amlodipine 5 mg of HCT 25 mg per dag (combinatiearm).
 - b. Aliskiren 300 mg (aliskiren monotherapiearm).
 - c. Amlodipine 5 mg of HCT 25 mg per dag (amlodipine of HCT monotherapiearm).
 - d. Placebo.

Additionele open bloeddrukbehandeling zo nodig.

Stratificatie naar centrum en achtergrondbehandeling.

Er zijn 3 optionele substudies: farmacogenetisch bloedonderzoek, ambulante bloeddrukmeting en MRI scans van de hersenen.

Jaarlijkse follow-up van gezondheidstoestand na afloop van de studie (minimaal 5 jaar).

Ca 11.000 patiënten gerandomiseerd.

Operations committee, steering committee, onafhankelijke DSMB, event adjudication committee.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met aliskiren plus amlodipine of HCT of aliskiren alleen of amlodipine of HCT alleen of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting:

Bezoeken: 4 bezoeken en 2 telefoongesprekken in 1e ca. 4,5 maand. Daarna 2

bezoeken en 1 telefoongesprek met 3 maanden tussenruimte, daarna bezoek elke 6 maanden. Afsluitend bezoek 1 maand na einde behandelfasen. Daarna jaarlijks contact over gezondheidstoestand (kan telefonisch) gedurende minimaal 5 jaar. Bloedonderzoek (safety, bloedsuiker, vetten, biomarkers): bij elk bezoek, 400-500 ml bij een looptijd van 5 jaar.

Voorts periodiek: Lichamelijk onderzoek en ECG.

Vragenlijsten en testen ca. jaarlijks:

- * Standard Assessment of Global-Activities in the Elderly (SAGE) with components of 5-item Barthel Scale for BADL and the Lawton Scale for IADL

- * Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

- * Timed Up and Go (TUG)

- * Digit Symbol Substitution Test (DSS)

- * Geriatric Depression Scale (short form)

- * European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

- * Mini Mental State Examination (MMSE) in a subset of participants.

Optioneel: farmacogenetisch bloedonderzoek (1x 10 ml). Resultaten worden niet meegedeeld, ambulante 24 uren bloeddrukmeting (2x), MRI scan hersenen (2x).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

- * Patiënten met een systolische bloeddruk van 130-159 mmHg met en zonder verdere CV risicofactoren, met en zonder hart- en vaatziekten (zie protocol voor details).
- * 65 jaar en ouder (secundaire preventie) of 70 jaar en ouder (primaire preventie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Behandeling met aliskiren, ACE-inhibitor, ARB of een aldosteron antagonist, die niet gestopt kan worden. Patiënten met CVD of type 2 diabetes en/of nierfunctiestoornis mogen met een ACE-inhibitor of een ARB worden behandeld, maar niet met beide.
- * Contra-indicaties voor studiegeneesmiddelen.
- * Combinatie van een thiazide diureticum en amlodipine of een andere calciumantagonist. Gebruik van een van beide klassen is toegestaan.
- * Ongecontroleerde hypertensie (SBR 160 mmHg of hoger en/of DBP 100 mmHg en hoger)
- * Symptomatisch hartfalen, waarvoor lisdiuretica nodig zijn.
- * Hemodynamisch belangrijke primaire klep- of uitstroomobstructie.
- * Acuut CVA < 3 maanden of TIA 7 dagen of minder voor de start van de studie.
- * Acuut coronair syndroom < 1 maanden voor de start van de studie.
- * Cardiale procedure < 3 maanden voor de start van de studie.
- * eGFR 30 ml/min/1.73m² of minder.
- * Serumkalium 5.3 mmol/L en meer.
- * Behandeling met cyclosporine of quinidine.
- * Chronisch gebruik van NSAIDs of COX 2 inhibitors, indien eGFR < 60 ml/min/1.73m².

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-03-2011
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hydrocloorthizide
Generieke naam:	Hydrocloorthizide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Norvasc
Generieke naam:	amlodipine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rasilez
Generieke naam:	Aliskiren
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-03-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Afgewezen
Datum: 24-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Afgewezen
Datum: 09-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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; registratienummer nnb.
EudraCT	EUCTR2009-010170-38-NL
CCMO	NL33444.098.10