

Wereldwijde klinische studie van renale denervatie met het Symplicity Spyral* multi-electrode renale denervatiesysteem bij patiënten met onbeheerste hypertensie die geen antihypertensiva nemen.

Gepubliceerd: 08-10-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van deze studie is om de veiligheid en bloeddrukrespons te beoordelen na renale denervatie bij patiënten met onbeheerste hypertensie in vergelijking met een placebogecontroleerde populatie proefpersonen, in de afwezigheid van...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42557

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPYRAL HTN-OFF MED

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk, onbeheersbare hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medtronic Bakken Research Center B.V.

Overige ondersteuning: Opdrachtgever van het onderzoek (zie B6)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculaire ziekte, Hypertensie, Renale arterie, Renale Denervatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De volgende veiligheidseindpunten worden geëvalueerd:

- * Acute veiligheid (tot 30 dagen na de procedure) en chronische veiligheid 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de procedure.
- * Voorkomen van ernstige bijwerkingen (Major Adverse Events of MAE), gedefinieerd als een samenstelling van de volgende voorvallen, vergeleken tussen groepen gedurende een periode van 4 weken na de procedure:
 - o Mortaliteit met alle oorzaken
 - o End-stage renal disease (ESRD)
 - o Significante embolie resulterend in schade aan eindorgaan
 - o Nierslagaderperforatie waarvoor interventie vereist is
 - o Nierslagaderdissectie waarvoor interventie vereist is
 - o Vasculaire complicaties
 - o Ziekenhuisopname voor hypertensieve crisis niet verwant met geconfirmeerde niet-naleving met medicatie of het protocol
 - o Nieuwe nierslagadervernauwing > 70% bevestigd door middel van angiografie
 - o Nieuw myocardinfarct
 - o Nieuwe beroerte

- o Re-interventie op nierslagader
- o Ernstige bloeding volgens TIMI-definitie (d.w.z. intracraniale bloeding; *5g/dl verlaging van concentratie hemoglobine, een *15% absolute verlaging in hematocriet of overlijden door bloeding binnen 7 dagen na de procedure)
- o Verhoging in serumcreatinine > 50% van screeningbezoek 2

De volgende doeltreffendheidseindpunten worden geëvalueerd:

- * Verandering in systolische bloeddruk (SBP) van baseline (screeningbezoek 2) zoals gemeten door 24-uur ambulante bloeddrukmetingen (ABPM) na 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de procedure.
- * Verandering in systolische bloeddruk gemeten door de arts van baseline (screeningbezoek 2) na 1, 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de procedure.
- * Incidentie van het bereiken van doelwaarde voor door arts gemeten systolische bloeddruk (SBP <140 mmHg of <130 mmHg voor patiënten met diabetes of nierziekte) op 1, 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de procedure.
- * Verandering in diastolische bloeddruk van baseline (screeningbezoek 2) op 1, 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de procedure, gemeten door arts.
- * Verandering in diastolische bloeddruk van baseline (screeningbezoek 2), gemeten door 24-uur ambulante bloeddrukmetingen (ABPM) op 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de procedure.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende bijkomende analyses worden uitgevoerd:

- * Gebruik van antihypertensiva gedurende 36 maanden.
- * Bijkomende procedurekenmerken zoals duur van behandeling, frequentie van

distale nierslagaderbehandeling, ablaties per bloedvat, locatie van ablaties, aantal ablaties per patiënt en andere kenmerken worden geanalyseerd om hun impact op de bloeddruk te beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De nieren zijn een belangrijke regulator van de bloeddruk en aangenomen wordt dat bij patiënten bij wie de bloeddruk niet kan worden gereguleerd, er sprake is van een verhoogde activiteit in het zenuwstelsel tussen de hersenen en nieren, waardoor de nieren een overmatige hoeveelheid hormonen vrijgeven die de bloeddruk doen stijgen. Medicatie alleen is mogelijk niet effectief in de regulering van de bloeddruk. Eerder onderzoek toonde dat verstoring van bepaalde zenuwen de bloeddruk in bepaalde gevallen kan verlagen. In het verleden was een operatieve procedure waarbij zenuwen werden doorgesneden een techniek om ernstig verhoogde bloeddruk te behandelen. Deze operatie wordt niet meer uitgevoerd, omdat het een gecompliceerde ingrijpende procedure was. Dit klinisch wetenschappelijk onderzoek levert aanvullende informatie over de veiligheid en werking van renale denervatie op de ongereguleerde bloeddruk door middel van de Symplicity Spyral* katheter en G3* generator zonder de aanwezigheid van antihypertensiva en wordt vergeleken met een placebo-gecontrole groep.

Deze gegevens, verkregen zonder de verwarrende aanwezigheid van antihypertensiva, samen met de gegevens gegenereerd in de begeleidende studie met medicatie (SPYRAL HTN-ON MED) zal helpen bepalen of algemeen gebruikte antihypertensiva het effect van renale denervatie op verhoogde bloeddruk aanvullen, neutraliseren of er geen invloed op hebben. Deze gegevens, in combinatie met de gegevens van de studie SPYRAL HTN-ON MED, zijn belangrijk om de opzet te bepalen van een centrale studie omtrent renale denervatie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de veiligheid en bloeddrukrespons te beoordelen na renale denervatie bij patiënten met onbeheerste hypertensie in vergelijking met een placebogecontroleerde populatie proefpersonen, in de afwezigheid van antihypertensiva. Deze gegevens, verkregen zonder de verwarrende aanwezigheid van antihypertensiva, samen met de gegevens gegenereerd in de begeleidende studie met medicatie (SPYRAL HTN-ON MED) zal helpen bepalen of algemeen gebruikte antihypertensiva het effect van renale denervatie op verhoogde bloeddruk aanvullen, neutraliseren of er geen invloed op hebben. Deze gegevens, in combinatie met de gegevens van de studie SPYRAL HTN-ON MED, zijn belangrijk

om de opzet te bepalen van een centrale studie omtrent renale denervatie.

Onderzoeksopzet

Internationale, prospectieve, enkelblinde, 1:1 gerandomiseerde, interventionele, placebogecontroleerde studie in meerdere centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na screeningbezoek 1 (SV 1) zullen in aanmerking komende proefpersonen een washout-periode ondergaan voor antihypertensiva van minimum drie en maximum vier weken. Als de SBP op een bepaald moment >180 mmHg bedraagt, zal de proefpersoon binnen 72 uur terugkeren voor een herhaald BP-onderzoek. Als de SBP >180 mmHg blijft, zal de proefpersoon naar oordeel van de onderzoekers de studie verlaten en terugkeren naar medicatie met antihypertensiva. Proefpersonen die blijven voldoen aan de inclusiecriteria zullen terugkeren voor screeningbezoek 2 (SV2). Proefpersonen die niet eerder werden behandeld met antihypertensiva zullen ook terugkeren voor screeningbezoek 2 binnen drie tot vier weken. Proefpersonen die blijven voldoen aan de inclusiecriteria na screeningbezoek 2 en die goedkeuring hebben ontvangen van de sponsor zullen worden gerandomiseerd. De renale denervatie of controleprocedure zal plaatsvinden binnen maximum van twee weken na screeningbezoek 2. Alle inspanningen moeten worden geleverd om de procedure te plannen binnen een week na screeningbezoek 2. Na de renale denervatie of controleprocedure worden proefpersonen gevolgd op 2, 4, 6, 8, 10 en 12 weken na de procedure. Proefpersonen met een door de arts gemeten SBP >180 mmHg op een willekeurig moment tussen randomisering en het bezoek na drie maanden worden binnen 72 uren verwacht voor een herhaalde BP-meting door de arts. Als de door de arts gemeten SBP van de proefpersoon >180 mmHg blijft, dan wordt de proefpersoon opnieuw op antihypertensiva gezet naar eigen oordeel van de onderzoeker. De proefpersoon wordt van de medicatie gehaald voor de studie en wordt opgevolgd volgens de instructies in Tabel 3 van het protocol. Bij de opvolging na drie maanden, nadat bloeddrukmetingen uitgevoerd zijn door de arts en door middel van ambulante meetapparatuur, worden proefpersonen terug getitreerd op standaard medische behandeling in overeenstemming met paragraaf F.9. Alle proefpersonen zullen terugkeren voor opvolging na 6 maanden en na 12 maanden. De blinding van proefpersonen en geblindeerd personeel voor de randomisering wordt opgeheven na 12 maanden. Proefpersonen gerandomiseerd voor renale denervatie worden verder jaarlijks opgevolgd tot 36 maanden na de procedure (Tabel 1 van het protocol). Proefpersonen die gerandomiseerd zijn in de controlegroep dienen niet jaarlijks terug te keren voor opvolgingsbezoeken, maar worden na 24 en 36 maanden opgebeld om vitale informatie te verzamelen. Na de geblindeerde periode van de studie (d.w.z. na de 12-maandelijke opvolgingsbezoeken), zal de studiesponsor de preliminaire studiegegevens evalueren. Als de resultaten in de denervatiegroep als positief worden beschouwd door de studiesponsor na overleg met het uitvoerende stuurcomité en de lokale onderzoeker, kunnen proefpersonen uit de controlegroep ook renale denervatie (cross-over) worden aangeboden als ze voldoen aan de inclusiecriteria en aan geen enkel exclusie criterium. In dit geval keren crossover-proefpersonen terug voor kantoorbezoeken op 1, 6, 12 en 24 maanden na de renale denervatieprocedure (Tabel 2 van het protocol).

Inschatting van belasting en risico

Standaard behandeling in Nederland is voornamelijk medicatie voorschrijven voor deze patienten met hoge bloeddruk. Alleen wanneer de bloeddruk oncontroleerbaar wordt, is het niet echt een alternatief wat door de zorgverzekeraars wordt vergoed. Renale denervatie is een alternatieve behandeling, maar wordt op dit moment in Nederland nog niet vergoed door de zorgverzekeraar.

Voor deze studie dienen de patienten tot de 3 maanden visite geen antihypertensieve medicatie innemen en zullen ze daarna op 3 vastgelegde standaard hypertensieve medicatie worden gezet. Zoals al bij E9 aangegeven zullen de risico's hierdoor voor de patient niet echt veranderen t.o.v. 6 maanden lang al een ongereguleerde bloeddruk te hebben. Het mogelijke effect van renale denervatie op de bloeddruk zal zwaarder wegen dan de risico's.

De aanbevolen controle bezoeken voor renale denervatie en de testen die dan gedaan moeten worden op die bezoeken vallen grotendeels samen met de opzet van deze studie. Afwijkend zijn de meerdere contact momenten tot de 3mnd vsite. Deze contact momenten zijn in het belang van de patient, aangezien in deze periode de patient geen antihypertensieve medicatie inneemt, is het belangrijk om de veiligheid en mogelijke bijwerkingen hiervan nauwlettend in de gaten te houden.

Ook afwijkend zijn de bloedtesten waaraan gezien kan worden of de patient weldegelijk geen hypertensieve medicatie heeft ingenomen tot de 3mnd visite en daarna juist om vast te stellen dat de voorgeschreven medicatie op de juiste manier wordt ingenomen. In een eerdere studie heeft het niet houden aan deze medicatie inname criteria o.a. mogelijk geleid tot niet-significante data.

Verder wordt er nog een zwangerschapstest afgenomen om zwangerschap uit te sluiten voor de procedure, aangezien men niet weet wat dit voor consequenties kan hebben op het ongeborn kind. En zal er een kwaliteit van leven vragenlijst door de patient ingevuld moeten worden, wat niet erg belastend is voor de patient.

Er is een zeer uitgebreid risk-benefit analyse rapport beschikbaar, waarin alle risico's staan beschreven en hoe de voordelen opwegen daartegen. Zie hiervoor de SPYRAL HTN-OFF MED Study Risk Benefit Analysis versie 2, 23 April 2015. Hieronder een samenvatting:

De risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek zijn onder te verdelen in:

- 1) geanticipeerde risico's voor de renale denervatie m.b.v. het Symplcity Spyrat renale denervatie systeem.
- 2) Risico's verbonden aan de procedure
- 3) Overige risico's bij deelname aan de studie.

De voornaamste risico's van de renale denervatie procedure zijn vergelijkbaar

met de risico's van alle diagnostische procedures waarvoor arterie catheterisatie nodig is. Deze risico's worden in minder dan 1% van de patienten gezien en daarom als laag risico geklassificeerd. Het risico op complicaties geassocieerd met medicaties en het inbrengen van de catheter ligt naar verwachting wat hoger dan 1%, maar minder dan 10%.

Daarnaast zijn er additionele risico's die mogelijk geassocieerd kunnen worden aan de renale denervatie procedure/therapie. Deze risico's zijn laag en vergelijkbaar met de catheterisatie risico's zoals hierboven beschreven.

Renale denervatie omvat blootstelling aan een kleine hoeveelheid straling. In het dagelijks leven wordt men blootgesteld aan de natuurlijke dosis achtergrond straling van ongeveer 3 mSv elk jaar. De effectieve dosis van de renale denervatie procedure is minder dan 5.5 mSv. De dosis van deze procedure is vergelijkbaar met de dosis van de meeste diagnostische medische röntgen- en nucleaire medicijn procedures.

De studie omvat mogelijk onvoorziene bijwerkingen of complicaties anders dan hierboven vermeld. Mochten er bijwerkingen optreden, kunnen die mogelijk leiden tot een heropname of verlengde opname in het ziekenhuis, herhaling van de procedure, spoed operatie, of andere spoed procedure of, in uitzonderlijke gevallen, dood.

Verder zijn er nog additionele risico's die mogelijk kunnen worden geassocieerd met de testen, procedures uitgevoerd voor deze klinische studie, zoals risico's verbonden aan de bloedafname, renale beeldvorming (MRA/CT wanneer er geen DUS gemaakt kan worden of niet duidelijk is) en mogelijke risico's voor het ongeboren kind die op dit moment niet bekend zijn.

De risico's verbonden aan een onbeheersbare bloeddruk gedurende de eerste 6 maanden zijn gelijk aan de risico's verbonden aan het niet innemen van antihypertensieve medicatie voor ongeveer 4 maanden. Deze risico's zijn niet anders dan wanneer de patient niet zou deelnemen aan de studie en dit wordt ondersteund door de data gepresenteert in de antwoorden op de vragen van de BfArM.

De schadelijke effecten van ongereguleerde hypertensie zijn duidelijk vastgesteld en maken het belang groot voor verder onderzoek naar alternatieve behandelingen. Renale denervatie m.b.v. het Symplicity Spyral renale denervatie systeem is zo'n alternatief. Hoewel er meerdere theoretische risico's die mogelijk kunnen worden veroorzaakt door het medisch hulpmiddel en de procedure, is de verwachte kans op deze risico's klein en zullen nauwkeurig in de gaten gehouden worden gedurende de studie. De potentiële voordelen, inclusief verlaging van de bloeddruk en de hieraan gerelateerde positieve effecten wegen zwaarder dan de risico's en rechtvaardigen het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medtronic Bakken Research Center B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229 GW
NL

Wetenschappelijk

Medtronic Bakken Research Center B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229 GW
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)

1. Persoon is * 20 en * 80 jaar oud op het moment van randomisering.
2. Persoon is bereid om het gebruik van huidige antihypertensiva te stoppen op screeningbezoek 1 tot en met het bezoek drie maanden na de procedure.
3. Persoon heeft een door de arts gemeten systolische bloeddruk (SBP) * 150 mmHg en <180 mmHg en een door de arts gemeten DBP *90 mmHg tijdens screeningbezoek 2, in overeenstemming met de richtlijnen in Bijlage L.7 van het protocol.
4. Persoon heeft een 24-uur ambulante bloeddrukmeting (ABPM) van gemiddeld SBP *140

mmHg en <170 mmHg gemeten tijdens screeningbezoek 2 in overeenstemming met de richtlijnen in Bijlage L.7 van het protocol.

5. Persoon gaat akkoord met alle studieprocedures en is in staat en bereid om schriftelijke, geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan deze klinische studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Persoon heeft al eerder renale denervatie ondergaan.
2. Persoon heeft een nierslagaderanatomie die niet geschikt is voor behandeling, inclusief:
 - a. Er ontbreekt minstens één nierslagaderbloedvat voor elke nier groter dan 3 mm en minder dan 8 mm in diameter (inclusief bijnierslagaders, vertakkingen en hoofdnierslagaders)
 - b. Hoofdnierslagader met stenose (>50%), aneurysma, fibromusculaire dysplasie (FMD), aanwezigheid van een stent of verkalking waardoor niet minstens vier radiofrequentie-ablaties kunnen worden uitgevoerd in gebieden zonder deze afwijkingen. FMD wordt gedefinieerd als zichtbare kraalvorming van de slagader op een angiografie.
 - c. Unilaterale nier.
3. Persoon heeft een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) van <45 mL/min/1,73m², met behulp van de MDRD-berekening. (Opmerking: er wordt een specifieke eGFR-berekening gebruikt voor Japanse patiënten ingeschreven in Japan)
4. Persoon heeft gedocumenteerd type 1 diabetes mellitus of slecht beheerst type 2 diabetes mellitus met geglycosyleerde hemoglobine groter dan 8,0%.
5. Persoon heeft *1 episode(s) gehad van orthostatische hypotensie niet verwant met medicatiewijzigingen binnen het voorbije jaar of heeft een reductie van *20 mmHg in SBP of *10 mmHg in DBP binnen 3 minuten rechtstaan gekoppeld aan symptomen tijdens het screeningproces.
6. Persoon vereist chronisch zuurstoftoediening of mechanische ventilatie andere dan nachtelijke beademing voor slaapapneu (bijv. CPAP, BiPAP).
7. Persoon wordt chronisch behandeld (bijv. dagelijks gebruik) met niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) Behandeling met aspirine is toegestaan.
8. Persoon heeft gedocumenteerde primaire longhypertensie.
9. Persoon heeft gekend feochromocytoom, ziekte van Cushing (adrenale insufficiëntie), coarctatie van de aorta, onbehandeld hyper- of hypothyroïdisme of primair hyperparathyroïdisme. (opmerking: behandeld hyperthyroïdisme en behandeld hypothyroïdisme zijn toelaatbaar)
10. Persoon heeft een myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, syncope of een cerebrovasculair accident ervaren binnen drie maanden na de screeningperiode of heeft wijdverspreide atherosclerose met gedocumenteerde intravasculaire trombose of onstabiele plaques.
11. Persoon neemt geneesmiddelen die een invloed hebben op de bloeddruk voor één of meer van de volgende aandoeningen: hartslagaderziekte, myocardinfarct, hartfalen, onstabiele angina, cerebrovasculair accident of voorbijgaande ischemische aanval of atriale fibrillatie.
12. Persoon heeft een geplande chirurgische ingreep die naar oordeel van de onderzoeker een invloed kan hebben op de eindpunten van de studie.

13. Persoon heeft een gedocumenteerde aandoening die het vermogen hindert of onmogelijk maakt om een accurate bloeddrukwaarde te verkrijgen met de door het protocol gespecificeerde automatische bloeddrukmonitor (bijv. omtrek van bovenarm groter dan beschikbare manchetten per geografie of aritmie die de pulsaftasting stoort bij automatische monitors en een accurate meting belemmert.)
14. Persoon werkt in nachtploegen.
15. Persoon heeft ernstige hartklepstenose waarvoor een aanzienlijke verlaging van de bloeddruk naar oordeel van de onderzoeker een contra-indicatie is.
16. Persoon heeft een gedocumenteerde medische aandoening die naar mening van de onderzoeker een nadelig effect heeft op de veiligheid van de deelnemer (bijv. patiënten met klinisch significante perifere vaatziekte, aorta-aneurysma, bloedingsstoornis zoals trombocytopenie, hemofilie of significante anemie).
17. Persoon is zwanger, geeft borstvoeding of is van plan om zwanger te worden tijdens het verloop van de studieopvolging. (opgelet: vrouwelijke deelnemers in de pre-menopauze moeten een negatieve serum of urine humaan choriongonadotrofine (hCG) zwangerschapstest hebben voorafgaand aan angiografie).
18. Persoon heeft een gekend onopgelost verleden van druggebruik of alcoholverslaving, is niet in staat om instructies te begrijpen of volgen of zou naar oordeel van de onderzoeker onwaarschijnlijk of onmogelijk in staat zijn om de opvolgingsvereisten van de studie na te leven.
19. Persoon is momenteel ingeschreven in een samenvallende studie naar experimentele geneesmiddelen of apparaten, tenzij deze deelname goedgekeurd is door de studiesponsor. (opgelet: voor dit protocol worden deelnemers die betrokken zijn bij langdurige opvolgingsstudies voor producten die experimenteel waren, maar momenteel commercieel beschikbaar zijn, niet beschouwd als proefpersonen in een experimentele studie).
20. Persoon neemt momenteel mineraalcorticoïde geneesmiddelen.
21. Persoon heeft een actief maagzweer of bovenste gastro-intestinale (GI) bloeding binnen de voorgaande zes maanden.
22. Patiënt heeft een geschiedenis van hemorragische diathese, coagulopathie of weigert bloedtransfusies.
23. Persoon heeft polycysteuze nierziekte of achtergrond van niertransplantatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 24

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Het Symplicity[®] renale denervatie systeem bestaande uit de Symplicity Spyral[®] katheter en de Symplic

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 08-10-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02439749

NL53372.041.15