

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

Gepubliceerd: 09-04-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

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-OMON46439

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 B.V.

Overige ondersteuning: Medtronic

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:

- Mortaliteit met alle oorzaken
- End-stage renal disease (ESRD)
- Significante embolie resulterend in schade aan eindorgaan
- Nierslagaderperforatie waarvoor interventie vereist is
- Nierslagaderdissectie waarvoor interventie vereist is
- Vasculaire complicaties
- Ziekenhuisopname voor hypertensieve crisis niet verwant met geconfirmeerde niet-naleving met medicatie of het protocol
- Nieuwe nierslagadervernauwing > 70% bevestigd door middel van angiografie
- Nieuw myocardinfarct

- Nieuwe beroerte
- Re-interventie op nierslagader
- 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) na 1, 3, 6, 12, 24 and 36 maanden post-procedure.
- * Verandering in diastolische bloeddruk gemeten door de arts van baseline (screeningbezoek 2) na 1, 3, 6, 12, 24 en 36 maanden post-procedure
- * 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.
Zie CIP pagina 41, Figure 8: Study Design Overview

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

Hoewel er geen garanties of garanties kunnen worden gegeven, is er een redelijke verwachting dat de procedure voor renale denervatie gunstig kan zijn. Behandeling met de Medtronic Symplicity Spyral * multi-elektrode renale denervatiecatheter en de Symplicity G3TM renale denervatie RF-generator kan de zenuwactiviteit naar en van de nieren verminderen en een verlaging van de bloeddruk veroorzaken.

Bewijs in de literatuur suggereert dat vermindering van efferente sympathische zenuwactiviteit voor de nier kan zorgen voor;

- a) verlichting van de renale vasoconstrictie veroorzaken, wat resulteert in een verbeterde nierfunctie;
- b) vermindering van natriumretentie, wat de klinische toestand van patiënten met medische problemen in verband met overtollig zout en water kan verbeteren;
- c) de afgifte van renine verminderen - een door de nieren geproduceerd hormoon dat vaak verhoogd is bij patiënten met ernstige hypertensie of hartfalen.

Interferentie van afferente zenuwactiviteit uit de nieren kan de centrale sympathische activiteit verminderen, waardoor ook de bloeddruk wordt verlaagd. Een verlaging van de bloeddruk kan leiden tot vermindering of eliminatie van eventuele symptomen die gepaard gaan met hoge bloeddruk en / of vermindering van bloeddrukmedicatie en de bijwerkingen die verband houden met medicatie. Bovendien kan verlaging van de bloeddruk het risico op andere gerelateerde bijwerkingen die verband houden met hoge bloeddruk (risico op een beroerte, een hartaanval, nierfalen, enz.) Verminderen. Zie voor meer informatie J1 van de CIP.

De primaire risico's van de procedure voor renale denervatie zijn vergelijkbaar met de risico's van alle diagnostische procedures die katheterisatie van de bloedvaten van het lichaam vereisen. Onderstaand een aantal mogelijke risico's van de katheterisatieprocedure (inclusief nierangiogram) is meer informatie te vinden in J2 van het CIP:

- Dood - een complicatie of verslechtering van de gezondheid die uiteindelijk leidt tot de dood van een patiënt.
- Cardiopulmonary arrest
- Hartritmestoornissen - verstoring van de normale hartslag of ritme, inclusief bradycardie behandeld met atropine.
- Embolie - vorming en losraken van een bloedstolsel (trombus) of losraken van cholesterol / plaque in het bloedvat, dat stroomafwaarts naar kleine bloedvaten stroomt, het blokkeren van de bloedstroom en het veroorzaken van tijdelijke of permanente schade aan organen distaal van blokkade. Het is bekend dat embolieën een hartinfarct, beroerte of nierschade

veroorzaken,
perifere ischemie en kan uiteindelijk leiden tot arbeidsongeschiktheid of de dood.

- Complicaties op de katheterinsertieplaats in de lies zoals:

o Pijn - ongemak op de katheterinsertieplaats die kan variëren van mild tot ernstig.

o Hematoom / blauwe plekken

o Pseudoaneurysm - een verzameling bloed in het weefsel rondom de catheter plaats van inbrengen vanwege lekkend bloed uit een bloedvat.

o AV-fistel - een abnormale verbinding tussen een slagader en een ader (d.w.z. veroorzaakt door naald inbrengen door de dij slagader en ader).

o Infectie - gelokaliseerde roodheid, zwelling van de hitte en pijn op de katheterinsertieplaats,

o Grote bloeding - bloedverlies van de katheterinsertieplaats waarvoor een operatie nodig is of transfusie van 2 of meer eenheden van rode bloedcellen (PRBC's).

* Retroperitoneale bloeding - bloeding in de retroperitoneale ruimte.

* Vasculaire complicaties die chirurgie vereisen - schade aan een slagader (bijv. Dijbeen) of ader chirurgische reparatie vereist.

* Perforatie van een bloedvat - onbedoelde punctie door de wand van een bloedvat.

Meer informatieve kunt u vinden onder J2 van de CIP

Contactpersonen

Publiek

Medtronic B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229 GW
NL

Wetenschappelijk

Medtronic 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 inclusie (consent getekend).
2. 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.
3. 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.
4. Persoon gaat akkoord met alle studievervoersprocedures en is in staat en bereid om schriftelijke, geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan deze klinische studie.
5. Persoon is bereid om het gebruik van huidige antihypertensiva te stoppen op screeningbezoek 1 tot en met het bezoek drie maanden na de procedure

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Persoon heeft of is bekend met 1 of meer van de volgende condities: stabiele of onstabiele angina, myocard infarct binnen 3 maanden voor enrollment, hartfalen, CVA, TIA of Atrium fibrilleren. Patienten mogen aspirine of clopidogrel gebruiken voor cardiovasculaire risico's reductie
2. Persoon heeft al eerder renale denervatie ondergaan.
3. Persoon heeft een nierarterie anatomie die niet geschikt is voor behandeling door;
 - Aanwezigheid van FMD
 - Het ontbreken van een belangrijke nierarterie(groter dan 3mm en kleiner dan 8mm) voor iedere nier die ;
 - * niet behandeld kan worden met gelijktijdige 4 SQ radio frequentie ablatie
 - * heeft een vernauwing van >50%

* heeft een stent geïmplanteerd gekregen in de nierarterie <3 maanden voor de denervatie procedure.

4. Behandeling binnen 5 mm van een segment in de nierarterie die het volgende heeft;

- Atheroma
- Calcificatie
- Aneurysma of een
- Nier arterie stent

5. Persoon heeft een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) van <45 mL/min/1,73m², met behulp van de 4 variable MDRD calculatie (in mL/min per 1.73 m² = 175 x SerumCr-1.154 x leeftijd x 1.212 (negroïde patiënten) x 0.742 (bij vrouwen) (Opmerking: er wordt een specifieke eGFR-berekening gebruikt voor Japanse patiënten ingeschreven in Japan) .

6. Persoon heeft gedocumenteerd type 1 diabetes mellitus of slecht beheerst type 2 diabetes mellitus met geglycosyleerde hemoglobine groter dan 8,0% of gebruikt SGLT2 inhibitors of een GLP-1 agonists.

7. Persoon heeft 1 of meer episodes van orthostatische hypotensie, niet gerelateerd aan medicatie verandering gehad in het afgelopen jaar , waarbij de SBP van >20 mmHg of DBP van >10 mmHg binnen 3 minuten gekoppeld met symptomen tijdens het screeningsproces .

8. Persoon vereist chronisch zuurstoftoediening of mechanische ventilatie andere dan nachtelijke beademing voor slaapapneu (bijv. CPAP, BiPAP.

9. Persoon wordt chronisch behandeld (bijv. dagelijks gebruik) met niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) Behandeling met aspirine is toegestaan.

10. Persoon heeft gedocumenteerde primaire longhypertensie.

11. 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) .

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, aortaaneurysma, 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 (notitie: Persoon mag geïncubeerd worden wanneer de mineraalcorticoïde geneesmiddelen gestaakt zijn ten minste 8 weken voor de Screeningsvisit 1).

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.

24. Persoon is bekend met een allergie of overgevoeligheid voor lijmen en hydrogel (alleen van toepassing voor US en Europa).

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:	34
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	The Symplicity Spyral [®] multi-electrode renal denervation
-----------------	--

Registratie: catheter (Symplicity Spyral™ catheter) and
Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Afgewezen
Datum: 09-04-2018
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	ID
ClinicalTrials.gov	NCT02439749
CCMO	NL64384.041.17