

CALM-2 - Reguleren en verlagen van de bloeddruk met het MobiusHD implantaat

Gepubliceerd: 28-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het bepalen van de veiligheid en werkzaamheid van het MobiusHD hulpmiddel op het verlagen van de gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk bij patiënten met therapieresistente hypertensie. De hypothese is dat de gemiddelde systolische 24-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46497

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALM-2

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

medicatie-resistente hoge bloeddruk, therapieresistente hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vascular Dynamics

Overige ondersteuning: Vascular Dynamics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Baroreflex, Therapie resistente hypertensie Bloeddruk

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in verandering van de gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk vanaf baseline tot 180 dagen post-randomisatie, tussen de interventie arm en de sham arm.

Secundaire uitkomstmaten

"Verkennde eindpunten zijn verschil in a) dag en nacht 24-uurs ambulante bloeddruk metingen vanaf baseline tot 365 dagen post-randomizatie, b) dosering van antihypertensiva vanaf baseline tot 90, 180 en 365 dagen post-ranomizatie, c) kwaliteit van leven, en d) gebruik van zorg, waaronder het aantal opnames en ziekenhuisbezoeken als gevolg van hypertensie , tussen de interventie arm en de sham arm.

Veiligheid zal worden geëvalueerd door het volgende te beoordelen;

- Adverse events (AEs)
- Serious adverse events (SAEs)
- Samengestelde meting van overlijden, MI, beroerte, embolisatie van het hulpmiddel, occlusie van de halsslagader, nieuwe ipsilaterale carotisstenose waarvoor chirurgische of percutane interventie nodig is, of Bleeding Academic Research Consortium (BARC) 3 tot 5 bloedingen tot 90 dagen post-randomizatie."

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertensie is een zeer omvangrijk probleem dat voorkomt bij zo'n 1 miljard mensen wereldwijd. Van de patiënten die behandeld worden voor hypertensie, is

er bij 10% sprake van therapie resistente hypertensie, het niet kunnen bereiken van normotensie ondanks behandeling met ten minste 3 antihypertensiva in adequate doseringen. Deze patiënten hebben een zeer hoog risico op het ontwikkelen op cardiovasculaire aandoeningen. Gezien deze groep niet (voldoende) reageert op medicatie, is er een grote behoefte aan alternatieve strategieën om de bloeddruk te verlagen. Een van de manieren, is door modulatie van de baroreceptor. Het MobiusHD hulpmiddel is ontworpen om via dit mechanisme de bloeddruk te verlagen.

De 'first in man' (CALM-FIM) studie, waarbij het device voor het eerst in de mens werd toegepast, laat veelbelovende resultaten zien ten aanzien van veiligheid en werkzaamheid. Redelijkerwijs, nemen we de volgende stap om de werkzaamheid van het MobiusHD hulpmiddel aan te tonen in een gerandomiseerd, dubbel-blind, sham-gecontroleerd onderzoek. Deze opzet is noodzakelijk om de positieve bias die inherent is aan een vroeg-stadium, niet-gecontroleerde veiligheidsstudie, te elimineren.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de veiligheid en werkzaamheid van het MobiusHD hulpmiddel op het verlagen van de gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk bij patiënten met therapieresistente hypertensie. De hypothese is dat de gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk significant lager is in de therapie arm ten opzichte van de sham arm.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, dubbel-blind, sham-gecontroleerd, multicenter, post-market onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een eerste geschiktheidscheck bij screening worden baseline ambulante bloeddruk, therapie trouw van antihypertensiva en andere factoren gemeten. Deelnemers worden daarna ingepland en opgenomen in het ziekenhuis voor een angiografie. De angiografie vormt de laatste geschiktheidscheck. Tijdens deze procedure worden alleen de geschikte patiënten gerandomiseerd naar MobiusHD implantatie of een sham procedure. De interventie arm en sham arm worden beide op dezelfde wijze gemonitord tijdens follow-up visits. Als de laatste patient de 180 dagen visite heeft afgerond zal de patient en het study team gedblindeerd worden tijdens of na de 1 jaar follow-up visite van de patient. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de sham procedure krijgen dan de mogelijkheid om alsnog de implantatie te ondergaan of in de groep te blijven die geen behandeling heeft gehad.

Inschatting van belasting en risico

De 'Controlling And Lowering Blood Pressure with the MobiusHD - First In Man'

(CALM-FIM) studie laat veelbelovende resultaten zien ten aanzien van veiligheid en werkzaamheid op bloeddrukverlaging met het MöbiusHD hulpmiddel, bij patiënten met therapie resistente hypertensie. De potentiële risico's in deze studie, zijn de risico's die gepaard gaan met a) percutane implantatie van het hulpmiddel in de sinus caroticus (met name beroerte) en mogelijke verwijdering van het hulpmiddel (een ingreep die vergeleken kan worden met endarterectomie); b) angiografie (zoals embolisatie, vaatcomplicaties en nierinsufficiëntie); c) lokale anesthesie; d) dubbele plaatjesremming (bloedingen); e) venapuncties; en f) stralingsbelasting. Patiënten die gerandomiseerd zijn in de therapie arm, kunnen voordeel hebben van het bloeddruk verlagende effect van het MobiusHD hulpmiddel. Echter, dit is nog niet aangetoond in een goed opgezet, gerandomiseerd onderzoek. Patiënten in de sham arm kunnen kiezen om na de geblindeerde periode alsnog het MobiusHD hulpmiddel geïmplanteerd te krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Vascular Dynamics

Kranestraat 67
Horst 5961GX
NL

Wetenschappelijk

Vascular Dynamics

Kranestraat 67
Horst 5961GX
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. leeftijd 18-80 jaar
2. Gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk waarbij de antihypertensiva inname waargenomen is (DOT-ABPM) van 145-200 mmHg onder een stabiel maximal tolereerbaar A+C+D regime van antihypertensiva voor ten minste 8 weken. A is een ACE-inhibitor of een angiotensine receptor blokker, C is een calcium blokker en D een diuretica. Patienten die op een alternatieve combinatie van 3-5 antihypertensiva zitten waarbij een intolerantie van 1 of meerdere type antihypertensiva is gedocumenteerd, zullen voor inclusie beoordeeld worden door een hypertensie commissie..
3. Antihypertensiva therapietrouw op basis van DOT-ABPM en HPLC / GCMS-analyse van een urinemonster.
4. 2 opeenvolgende DOT-ABPM metingen binnen 20% van elkaar.
5. Geschiktheid van de anatomie van de hals slagaders voor behandeling met het MobiusHD-implantaat op basis van een angiografie van de halssladers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend met of klinische verdenking op een gestoorde baroreflex of autonome neuropathie
2. In de medische geschiedenis een hypertensive crisis in de laatste 6 maanden voor inclusie;
3. Bekend significant arterieel vaatlijden van het aortoiliacale traject of de arteriae femorales communes, wat veilige toegang tot de arteria femoralis verhindert
4. Hypertensie secundair aan een identificeerbare oorzaak anders dan behandelde slaap apneu (bijv. hyperaldosteronisme, arteria renalis stenose, feochromocytroom, syndroom van Cushing, coarctatio aortae, hyper- of hypothyreoïdie en intracraniële tumor);
5. Gebruik van centraal aangrijpende agonisten zoals clonidine, moxonidine, of methyldopa;
6. Behandelbare oorzaken van hypertensie met in begrip van, maar niet beperkt tot, onjuist gemeten bloeddruk, overvulling en pseudotolerantie (excessieve natrium inname, volume retentie door nierziekte, inadequate therapie met diuretica), medicatie-geïnduceerd of andere oorzaken (therapie ontrouw, inadequate dosering, onjuiste combinaties, NSAID*s, COX-2 remmers, cocaïne, amfetamines of andere drugs, sympathicomimetica, orale anticonceptiva (bevestigde oorzaak van hypertensie), adrenocorticale steroïden, cyclosporine, tacrolimus, erytropoëetine, excessief dropgebruik (met inbegrip van tabak kauwen), Ephedra, Ma Huang, Bitter Orange; en excessief alcohol gebruik;
7. Arm omtrek >46 cm en/of BMI >=40 kg/m²;
8. Chronisch atriumfibrilleren of een of meer episode(s) van intermitterend atriumfibrilleren in de afgelopen 12 maanden;
9. Bloedingscomplicatie onder dubbele trombocytenaggregatieremming in het verleden

10. Geschiedenis met niet behandelbare of niet behandelde bloedende diathese
11. Geschiedenis van 'heparin induced thrombocytopenia' (HIT)
12. Huidig of gepland gebruik van chronische antistollingsmedicatie, met inbegrip van vitamine K antagonist en NOAC*s (apixaban, rivaroxaban, dabigatran and edoxaban);
13. Gedocumenteerd actief peptisch ulcus of gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 3 maanden;
14. Allergie voor nikkel of allergische reactie op contrastmiddel in het verleden, die niet alleen medicamenteus kon.
15. Persisterende symptomatische orthostatische hypotensie ($>20/10$ mmHg after 5 minutes of standing upright);
16. Syncope, vastgesteld samenhangend met bloeddruk veranderingen, in de laatste zes (6) maanden;
17. Geschiedenis van een myocard infarct of instabiele angina pectoris in de afgelopen zes (6) maanden;
18. Doorgemaakt cerebrovasculair accident in het afgelopen jaar, of een NIHSS >5 of een mRS >1 , of een eerdere beroerte met permanente neurologische schade of intracraniële bloeding;
19. Eerdere chirurgische ingreep aan de arteria carotis, therapeutische bestraling, of endovasculaire stent plaatsing in één van beide carotis regio*s;
20. Ernstig kleplijden of structurele hartaaandoening (m.u.v linker ventrikel hypertrofie)
21. Ernstige chronische obstructieve longziekte, (gedefinieerd door 24 uur zuurstof gebruik of chronische orale steroiden) ernstig asthma of ernstige pulmonale hypertensie (Pulmonary Artery Systolic Pressure PASP >70 mmHg of Pulmonary Vascular Resistance PVR >4.0 Woods Units, niet te corrigeren met intraveneuze diuretica of vasodilatatie),
22. NYHA klasse III of IV hartfalen of bekende verminderde linker ventrikel (ejectiefraction (EF)
23. Ongereguleerde diabetes mellitus met HbA1c $\geq 10\%$;
24. Ernstige chronische obstructieve longziekte, ernstig asthma of ernstige pulmonale hypertensie (Pulmonary Artery Systolic Pressure PASP >70 mmHg of Pulmonary Vascular Resistance PVR >4.0 Woods Units, niet te corrigeren met intraveneuze diuretica of vasodilatatie), of aanwezigheid van een longziekte waarvan te verwachten is dat de patiënt niet zonder dyspnoe plat kan liggen voor de duur van de procedure en de post-procedurele zorg;
25. Actieve infectie in de afgelopen maand waarvoor antibiotische behandeling noodzakelijk was;
26. Ongecontroleerde comorbiditeit, inclusief geestelijke aandoeningen, die participatie in de trial (inclusief het voldoen aan alle follow-up procedures) nadelig beïnvloeden;
27. Comorbiditeit die de levensverwachting reduceert naar minder dan een (1) jaar;
28. Geplande chirurgische ingreep of andere procedure in de komende zes (6) maanden, die het stoppen van trombocytenaggregatieremmers vergt;
29. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, een positieve verplichte zwangerschapstest tijdens screening of het weigeren van een medisch geaccepteerde anticonceptie methode gedurende de gehele studie;
30. Duplex van de carotiden die een obstructieve carotis aandoening, plaque, ulceratie of >150 micron intima-media dikte (IMT) laat zien op de plaats van implantatie en/of proximaal van de bulbus caroticus en $\geq 50\%$ afwijking distaal van de bulbus caroticus, inclusief de intracraniële circulatie;
31. Chronische nierziekte (Glomerulaire filtratie ratio (GFR) berekend met de Modification of

Diet in Renal Disease formule <45 ml/min);

32. Significante obstructieve vaataandoening, calcificatie of plaque in de aortaboog en/of andere grote vaten aangetoond door MRA.

33. Arteria renalis stenose $>50\%$ of systolische gradiënt >10 mmHg in grensgevallen, gediagnostiseerd dmv imaging in de afgelopen 12 maanden. Acceptabele manieren om de arteria renalis af te beelden zijn: echo nierarteriën, MRA, CTA en selectieve of niet-selectieve renale angiografie, afhankelijk van de diagnostische standaard ter plaatse;

34. Arteria carotis interna (ICA) lumen diameter <4.5 mm of >12.5 mm op de geplande locatie voor het implantaat, op MRA. Aanwijzingen voor landingszone restricties, zoals inadequate lengte, tapering en/of kromming van het vat, die veilige plaatsing van het implantaat verhinderen;

35. Geïnccludeerd in een gelijktijdige klinische studie van een onderzoeksgeneesmiddel of medisch hulpmiddel dat nog niet het primaire eindpunt heeft bereikt of kan interfereren met het studieverloop of de eindpunten.

36. Het niet kunnen of niet willen voldoen aan het studie protocol of de follow-up vereisten;

37. Teken van plaquevorming, ulceratie of stenosering op selectieve angiografie. ICA lumen diameter <5 mm of >11.75 mm ter plaatse van de geplande implantatie locatie van het medisch hulpmiddel ; Teken van plaatsingsrestricties zoals, lengte van de plek is te kort, de kronkelingen en het taps toe en/of uitlopen van het vat waardoor veilige plaatsing van het implantaat onmogelijk is.

38. Iedere angiografische verdenking op een plaque of ulceratie in de aortaboog en/of supra-aortale vasculatuur;

39. Ongeschikte anatomie van de carotis bifurcatie voor het uitvouwen van het MobiusHD hulpmiddel, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, kronkelingen van de extracraniële vaten en een significante hoek in de arteria carotis communis bifurcatie.

40. Type III boog of anatomie die de toegang tot de ICA bemoeilijkt en/of een significante calcificatie van de bulbus caroticus.

41. Indien een renale angiografie gedaan wordt ivm onvoldoende beschikbare renale screenings beelden, renale arteriele stenose $> 50\%$ of systolische gradient > 10 mmHg.

Dag van de procedure

1. Teken van plaquevorming, ulceratie of stenosering op selectieve angiografie. ICA lumen diameter <5 mm of >11.75 mm ter plaatse van de geplande implantatie locatie van het medisch hulpmiddel ; Teken van plaatsingsrestricties zoals, lengte van de plek is te kort, de kronkelingen en het taps toe en/of uitlopen van het vat waardoor veilige plaatsing van het implantaat onmogelijk is.

2. Iedere angiografische verdenking op een plaque of ulceratie in de aortaboog en/of supra-aortale vasculatuur;

3. Ongeschikte anatomie van de carotis bifurcatie voor het uitvouwen van het MobiusHD hulpmiddel, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, kronkelingen van de extracraniële vaten en een significante hoek in de arteria carotis communis bifurcatie;

4. Type III boog of horizontale aftakking van de linker arteria carotis vanaf de arteria brachiocephalica en iedere significante verkalking van de bulbus caroticus.

5. Indien een renale angiografie gedaan wordt ivm onvoldoende beschikbare renale screenings beelden, renale arteriele stenose $> 50\%$ of systolische gradient > 10 mmHg.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Mobius HD hulpmiddel
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NCT03179800
CCMO	NL64592.100.18