

Het wereldwijde klinische onderzoek SPYRAL AFFIRM naar renale denervatie met het renale denervatiesysteem Symlicity Spyral* bij proefpersonen met ongecontroleerd hypertensie (SPYRAL AFFIRM)

Gepubliceerd: 28-11-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

De SPYRAL AFFIRM-studie zal de veiligheid, werkzaamheid en duurzaamheid op lange termijn van het Symlicity Spyral-systeem evalueren in een populatie van ongeveer 1300 met renale denervatie behandelde proefpersonen met een follow-up tot 36 maanden,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51861

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPYRAL AFFIRM

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Onbeheersbare hoge bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medtronic B.V.

Overige ondersteuning: Medtronic

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ongecontroleerde hypertensie, Renale arterie, Renale denervatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de verandering in de systolische bloeddruk (SBP) in de spreekkamer na 6 maanden zal worden beoordeeld voor alle patiënten in het hoofdcohort. Daarnaast zal een vergelijking met een vooraf gespecificeerd prestatiedoel worden uitgevoerd voor proefpersonen die in de VS worden behandeld.

De belangrijkste doelstellingen met betrekking tot de werkzaamheid, veiligheid en duurzaamheid van RDN in de volledige populatie en in meerdere subgroepen zullen worden gepresenteerd

Secundaire uitkomstmaten

De werkzaamheidsdoelstellingen zullen worden geëvalueerd voor alle patiënten in het hoofdcohort en voor patiënten in de Verenigde Staten in het hoofdcohort bij elk follow-upbezoek op basis van de cohorttoewijzing van de proefpersoon. De baselinegegevens voor proefpersonen in het verlengingscohort zullen worden herleid uit de SPYRAL PIVOTAL-SPYRAL HTN-OFF MED- en de SPYRAL HTN-ON MED-database, en proefpersonen zullen tot 48 en 60 maanden na de indexprocedure uitsluitend als secundair cohort worden geëvalueerd.

- Verandering in bloeddruk spreekkamer (*office blood pressure*, OBP) ten opzichte van baseline 3, 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden na de ingreep.
- Het primaire eindpunt wordt vergeleken met vooraf opgegeven prestatiedoelen voor patiënten die de procedure hebben ontvangen in de Verenigde Staten.
- Verandering in bloeddruk thuis (HBPM) ten opzichte van baseline 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na de ingreep (uitsluitend hoofdcohort)
- Verandering in 24-uurs bloeddruk (ABMP) ten opzichte van baseline, inclusief dag en nacht (ABMP-subgroep en verlengingscohort) 3, 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden na de ingreep
- Verandering in OBP, HBP en 24-uurs bloeddruk ten opzichte van baseline zal worden vastgesteld bij elk van de volgende subgroepen, voor zover van toepassing:
 - Ernstige hypertensie (baseline systolische bloeddruk in spreekkamer ≥ 150 mmHg, ondanks het voorschrijven van ≥ 3 antihypertensieve medicaties)
 - Leeftijd ≥ 65 jaar
 - Chronische nierziekte (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)
 - Atriumfibrillatie
 - Baseline atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD) risicoscore (1)
 - Kransslagaderandoening
 - Beroerte
 - Hartslag
 - Diabetes mellitus type 2
 - Hartfalen met behouden ejectiefractie
 - Proefpersoon is niet in staat of niet bereid om medicatie tegen hypertensie

te nemen

- Aantal antihypertensiva medicaties en klassen
- Patiënten die Bètablokkers namen tijdens Baseline
- Slaapapneu
- Roken
- Nachtelijke hypertensie stadium I (nachtelijke BP > 120/70 mmHg gemeten door ABPM of thuis gemeten nachtelijke BP)
- Ochtendhypertensie stadium II (thuis gemeten BP > 145/90 mmHg tussen 6.00 uur en 10.00 uur)
- Obese proefpersonen (gedefinieerd door BMI en/of abdominale obesitas)
- Ras/ethniciteit, waar mogelijk
- Geslacht bij de geboorte
- Percentage proefpersonen dat de gestelde (doel) verlaging in bloeddruk haalt en bloeddrukbeheer van ≤ 140 mmHg behaalt, gemeten door OBP, HBP en ABPM
- Tijd dat de bloeddruk van de proefpersoon onder controle is gedurende 36 maanden follow-up of tot verlaten van het onderzoek
- Kenschetsing antihypertensiemedicijnlast in de loop van de tijd
- Verandering ten opzichte van baseline in kwaliteit van leven zoals gemeten met het EQ-5D-hulpmiddel, en verandering in maatregelen voor hypertensiegezondheidsstatus van patiënt
- Evaluatie van laboratorium- en klinische kenmerken voor voorspellers van reactie op renale denervatie

- Kenschetsing van ingreep:
- Duur behandeling
- Aantal ablaties per proefpersoon
- Aantal ablaties per nier
- * Ablaties vertakking t.o.v. hoofdader
- Kosten indexprocedure evalueren voor proefpersonen die deelnemen aan het gedeelte gezondheidseconomie van het onderzoek.
- Evaluatie van bloeddruk zoals gemeten aan de hand van OBP, HBP en ABPM, gecorrigeerd voor de antihypertensiva medicatie gedurende 36 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ik verwijs u naar sectie 3.1.

Doel van het onderzoek

De SPYRAL AFFIRM-studie zal de veiligheid, werkzaamheid en duurzaamheid op lange termijn van het Symplcity Spyral-systeem evalueren in een populatie van ongeveer 1300 met renale denervatie behandelde proefpersonen met een follow-up tot 36 maanden, waaronder verschillende subpopulaties. Minimaal 700 proefpersonen zullen uit de VS komen. Vervolgens zullen deze gegevens worden gebruikt als aanvulling op de gegevens van de SPYRAL PIVOTAL-SPYRAL HTN-OFF MED-studie, de SPYRAL HTN-ON MED-studie en de Global SYMPPLICITY Registry.

Om follow-upgegevens op lange termijn te verzamelen, komen bovendien maximaal 100 in aanmerking komende proefpersonen, aanvankelijk gerandomiseerd naar de behandelingsarm in de SPYRAL PIVOTAL-SPYRAL HTN-OFF MED- en SPYRAL HTN-ON MED-onderzoeken en met succes behandeld via de renale denervatieprocedure, in aanmerking voor toestemming voor voortgezette follow-up in de SPYRAL AFFIRM-studie op het moment van beëindiging van de eerdere studie. Deze proefpersonen zullen follow-upbezoeken bijwonen na 48 maanden en 60 maanden na de renale denervatieprocedure die ze tijdens de bovengenoemde onderzoeken hebben ondergaan.

Onderzoeksopzet

Het SPYRAL AFFIRM-onderzoek is een internationaal, prospectief, interventieel onderzoek in meerdere centra met één groep dat is bedoeld om renale denervatie in een praktijkpopulatie te bestuderen met het oog op de veiligheid, werkzaamheid en duurzaamheid van de ingreep bij proefpersonen met hypertensie en verwante comorbiditeiten in verschillende mate van ernst.

Het SPYRAL AFFIRM-onderzoek zal uit twee cohorten bestaan (de onderzoeksschema's zijn uiteengezet in tabel 1-1 en tabel 1-2 van het Protocol versie 5.0):

a) Hoofdcohort: Het SPYRAL AFFIRM-hoofdcohort zal bestaan uit alle proefpersonen die hebben ingestemd met deelname aan het AFFIRM-onderzoek en die na inschrijving de renale denervatieprocedure ondergaan.

- ABPM-subset: In het SPYRAL AFFIRM-onderzoek zullen ook ABPM-gegevens worden verzameld voor de eerste 250 proefpersonen uit het hoofdcohort die bij baseline een geldige ABPM hebben. (Ongeldige ABPM's tijdens Baseline hoeven niet te worden herhaald, deze patiënten zullen niet geïnccludeerd worden in de subset).

b) Verlengingscohort: SPYRAL AFFIRM-locaties die tevens deelnemen aan het SPYRAL PIVOTAL-SPYRAL HTN-OFF MED- en/of het SPYRAL HTN-ON MED-onderzoek, kunnen proefpersonen inschrijven die aanvankelijk in de behandelgroep zijn gerandomiseerd en met succes zijn behandeld via de renale denervatieprocedure voort doorlopende follow-up gedurende 60 maanden na de renale denervatieprocedure die zij in de eerder genoemde onderzoeken hebben ondergaan. Alle proefpersonen die aan de bovenstaande criteria voldoen, komen in aanmerking voor instemming met de aanhoudende follow-up in het SPYRAL AFFIRM-onderzoek binnen één week (+ of -) van de exit van de voorgaande studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Procedure en follow-up Na voltooiing van de vereiste basislijnprocedures, ondergaan de proefpersonen in het hoofdcohort een nierdenervatie en worden ze gedurende 36 maanden na de nierdenervatie procedure gevolgd. Zodra alle vervolfbezoeken zijn voltooid, verlaten de proefpersonen het onderzoek. Proefpersonen die hebben ingestemd met het SPYRAL AFFIRM verlengingsscohort, zullen worden gevolgd op 48 en 60 maanden na hun initiële indexprocedure die zij hebben ondergaan tijdens hun deelnamen aan een eerdere SPYRAL studie. Zoals beschreven in de aanvullende opmerking sectie van dit ABR formulier, is het verlengingscohort in Nederland niet van toepassing, omdat in Nederland niet eerder een Spyrals studie heeft plaatsgevonden. Graag verwijst ik u naar de visit schedule in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

De huidige behandelingen voor ongecontroleerde hypertensie zijn beperkt tot

aanpassingen van de levensstijl en farmacologische behandeling.

Veel patiënten reageren niet, volgen niet of verdragen geen farmacologische behandeling en hebben dus weinig andere opties.

De gevolgen van progressieve asymptomatische hypertensie is algemeen bekend. Zowel embolische als trombotische beroertes, evenals zowel systolisch als diastolisch hartfalen, en progressieve nierfalen staan bekend als gevolg van chronische hypertensie.

De verlaging van de bloeddruk is lineair gerelateerd aan verlaging van mortaliteit en cardiovasculaire events zoals beschreven in meerdere populatie onderzoeken, met een grote individuele patiëntvariabiliteit afhankelijk van de aanwezigheid van aanvullende cardiovasculaire risicofactoren, zoals lipidenafwijkingen, diabetes, het roken van sigaretten en eerdere hartaandoeningen. Ondanks de beschikbaarheid van talrijke geneesmiddelen uit veel verschillende farmaceutische klassen, slagen patiënten er vaak niet in om adequate hun bloeddruk onder controle te krijgen.

Bovendien worden de behandeling met bloeddruk verlagende medicatie bemoeilijkt door de vele bijwerkingen en leiden daardoor tot de beslissing van artsen om te stoppen met medicijnen. Tevens door de vele bijwerkingen van de medicijnen, zijn patiënten vaak niet compliant en houden zich niet aan de voorgeschreven medicijnstrategieën. Het niet naleven van de medicatievoorschriften is een veel voorkomende uitdaging in de behandeling van hypertensie.

De ontwikkeling van een effectieve alternatieve behandeling van hypertensie, die een aanvulling biedt op de farmaceutische zorg of een alternatief voor ongewenste farmaceutische complicaties, kan van evidente waarde blijken te zijn voor patiënten, artsen en het gezondheidssysteem.

De nadelige effecten van ongecontroleerde hypertensie zijn algemeen bekend en zichtbaar en het zoeken naar een alternatieve behandeling is dus van belang. Nierdenervatie met behulp van het Symplicity Spyral Renal Denervation-systeem is zo'n alternatief. Hoewel er verschillende theoretische risico's verbonden kunnen zijn aan het apparaat en de procedure, verschillen deze niet van de commerciële omgeving in landen waar het apparaat een CE-markering heeft. Ook wordt aangenomen dat de waarschijnlijkheid van die risico's laag is en zal deze in het onderzoek zorgvuldig worden gevolgd.

De mogelijke voordelen, waaronder bloeddrukverlaging en de bijbehorende effecten van verlaagde bloeddruk, rechtvaardigen het onderzoek naar nierdenervatie in deze studie.

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 ≥ 18 jaar oud bij inschrijving (instemming).
2. Persoon is gediagnosticeerd met hypertensie en heeft een gemiddelde baseline systolische bloeddruk spreekkamer ≥ 140 mmHg (gemeten volgens Appendix B).
3. ≥ 7 dagen geldige HBP-metingen binnen 30 dagen voorafgaand aan de ingreep; opeenvolgende dagen hebben de voorkeur, maar zijn niet vereist. Niet van toepassing voor het verlengingscohort.
4. Persoon gaat akkoord met alle onderzoeksprocedures en is in staat en bereid om vastgelegde geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan dit klinische onderzoek. Verlengingscohort moet ten tijde van instemming met SPYRAL AFFIRM opnieuw voldoen aan dit criterium.
5. Persoon was aanvankelijk gerandomiseerd in de behandelgroep en heeft met succes de RDN-ingreep ondergaan in ofwel het SPYRAL-PIVOTAL- SPYRAL -HTN-OFF MED- of het SPYRAL HTN-ON MED-onderzoek. Uitsluitend verlengingscohort.
6. Persoon heeft bezoek na 36 maanden afgelegd en is uitgeschreven uit het SPYRAL-PIVOTAL- SPYRAL-HTN OFF MED- of het SPYRAL HTN-ON MED-onderzoek. Uitsluitend verlengingscohort.

7. Persoon heeft een baseline diastole bloeddruk in de spreekkamer van ≥ 90 mmHg (gemeten volgens Appendix B van het onderzoeksprotocol)
8. Persoon heeft een gemiddelde systole bloeddruk thuis van ≥ 135 mmHg (berekend over de eerste geldige 7 dagen van bloeddrukmetingen thuis)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Persoon heeft een nierslagaderanatomie die niet geschikt is voor behandeling, inclusief:
 - a. Ten minste één hoofdnierslagader met een diameter van minder dan 3 mm of meer dan 8 mm.
2. Persoon heeft $> 50\%$ stenose in een behandelbaar vat
3. Persoon heeft een behandelgebied binnen 5 mm van een segment in de nierslagader dat een of meerdere van de volgende bevat:
 - a) atheroom
 - b) calcificatie, of
 - c) renale slagaderstent
4. Persoon heeft < 3 maanden voorafgaand aan de ingreep een renale stent laten plaatsen
5. Persoon heeft al eerder renale denervatie ondergaan.
6. Aanwezigheid van fibromusculaire dysplasie (FMD) (gedefinieerd als zichtbare kraalvorming van de slagader op een angiografie).
7. Persoon heeft een onbehandelde secundaire oorzaak van hypertensie (bekend of verondersteld). Secundaire oorzaak omvat niet obstructieve slaapapneu.
8. Persoon heeft een gedocumenteerde aandoening die het (zo goed als) onmogelijk maakt om een accurate bloeddrukwaarde te verkrijgen met de door het protocol gespecificeerde bloeddrukmonitors (bijv. omtrek van bovenarm groter dan manchetten of aritmie die de pulsdetectie stoort bij de monitor of een accurate meting belemmert). Verlengingscohort mag ten tijde van instemming met SPYRAL AFFIRM niet nogmaals aan dit criterium voldoen.
9. Persoon heeft een gedocumenteerde medische aandoening die naar mening van de onderzoeker een nadelig effect heeft op de veiligheid van de deelnemer (bijv. personen met klinisch significant perifeer vaatlijden of aorta-aneurysma).
10. Persoon vereist chronische zuurstoftoediening of mechanische ventilatie, anders dan nachtelijke beademing voor slaapapneu (bijv. CPAP, BiPAP).
11. Persoon heeft een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR: *estimated Glomerular Filtration Rate*) van < 45 ml/min/1,73 m², met gebruik van de MDRD-berekening met 4 variabelen (eGFR in ml/min per 1,73 m² = $175 \times [\text{SerumCr}]^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203} \times 1,212$ (indien proefpersoon van Afrikaanse komaf is) $\times 0,742$ (indien proefpersoon vrouwelijk is)).
12. 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 rechtopstaan gekoppeld aan symptomen tijdens het screeningproces.

13. Persoon is zwanger, geeft borstvoeding of is van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek. (Opmerking: Deelnemers in de pre-menopauze moeten een negatieve uitslag van een serum- of urinezwangerschapstest die werkt op basis van humaan choriongonadotrofine (hCG), hebben voorafgaand aan angiografie). Verlengingscohort mag ten tijde van instemming met SPYRAL AFFIRM niet opnieuw voldoen aan dit criterium.
14. Persoon heeft polycysteuze nierziekte, unilaterale nier, atrofische nier of voorgeschiedenis van niertransplantatie.
15. Persoon heeft een voorgeschiedenis van misbruik van narcotische middelen of gebruikt op dit moment methadon en zou naar oordeel van de onderzoeker zeker of waarschijnlijk niet in staat zijn om te voldoen aan de vereisten van follow-up.
16. Persoon heeft voorgeschiedenis van hemorragische diathese (bloedingsstoornissen zoals trombocytopenie, hemofilie, significante anemie of bewijs van autonome disfunctie waarbij een disbalans van sympathetische en parasymphathische tonus het verloop van de ziekte op een onvoorspelbare manier kan beïnvloeden) of coagulopathie, of zal bloedtransfusies weigeren.
17. Persoon heeft gedocumenteerde primaire longhypertensie (longslagader (mPA) ≥ 25 mmHg in rust, zoals vastgesteld door middel van rechterhartkatheterisatie) (2).
18. Persoon heeft ernstige hartklepstenose waarvoor een aanzienlijke verlaging van de bloeddruk naar oordeel van de onderzoeker gecontra-indiceerd is.
19. Persoon heeft gedocumenteerde diabetes mellitus type 1 of slecht-gecontroleerde diabetes mellitus type 2 met een geglycosyleerd hemoglobinegehalte van meer dan 8,0%. (Als de geglycosyleerde hemoglobine in de gegevens van de proefpersoon >3 maanden oud is (vanaf de datum van het baselinebezoek), of als de geschiedenis van ongecontroleerde bloedsuikers aanleiding geeft tot bezorgdheid, is het vereist om geglycosyleerde hemoglobine te analyseren als onderdeel van de baselinelaboratoria).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-07-2023
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Symplicity Spyral[®] multi-elektrode renale denervatiekatheter (Symplicity Spyral[®] katheter) en een he
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-10-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NCT05198674
CCMO	NL81433.096.22