

Glycocalyxherstel bij therapieresistente hypertensie: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerd onderzoek

Gepubliceerd: 26-09-2024 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Hoofddoel: • Beoordelen of het voedingssupplement Endocalyx de bloeddruk verlaagt bij patiënten met therapieresistente hypertensie. Secundaire doelstellingen: • Onderzoek naar het effect van Endocalyx op de spreekkamerbloeddruk op de 24-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57024

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Endocalyx voor therapieresistente hypertensie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk, hypertensie

Aandoening

hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Hartstichting + Nierstichting + Microvascular Health Solutions, Microvascular Health Solutions

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloeddruk, glycocalyx, hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

24-uurs systolische bloeddruk

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zullen worden gebruikt om het mechanisme te onderzoeken waarmee Endocalyx de hypertensie kan verbeteren en om de veiligheid te beoordelen bij patiënten met therapieresistente hypertensie:

- 24-uurs bloeddrukparameters: bloeddruk overdag, bloeddruk 's nachts, dipstatus
- Spreekkamerbloeddruk.
- Percentage patiënten dat tijdens het onderzoek aanvullende antihypertensiva nodig had
- Percentage patiënten dat tijdens het onderzoek een verlaging van de antihypertensiva nodig had
- Percentage patiënten met een spreekkamerbloeddruk <140/90 mmHg
- Totaal lichaamswater en lichaamsgewicht.
- Hemodynamische parameters: hartslag, hartminuutvolume en totale perifere weerstand.
- Analyse van de microcirculatie
- Korte gezondheidsenquête met 36 items (SF-36)

- EQ-5D-5L-vragenlijst
- Incidentie van (ernstige) bijwerkingen.
- Natriumgehalte van de huid zoals gemeten met ^{23}Na -MRI
- Het modulerende effect van natriuminname, geslacht en nierfunctie op bovengenoemde parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertensie is wereldwijd de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten en sterfte door alle oorzaken. Hoewel antihypertensiva direct beschikbaar zijn, heeft de helft van de patiënten met hypertensie een ongecontroleerde bloeddruk (BP). Als de bloeddruk ondanks het gebruik van ≥ 3 antihypertensiva niet onder controle is, wordt er sprake van therapieresistente hypertensie (TRH). Onder behandelde volwassenen met hypertensie bedraagt de prevalentie van TRH 10-15%, wat overeenkomt met 675.000 patiënten in Nederland. Personen met TRH hebben een 50% hoger risico op hart- en nierziekten, of overlijden dan personen met normale hypertensie. Momenteel is er geen behandeling beschikbaar voor personen met ongecontroleerde bloeddruk, ondanks maximale medicamenteuze therapie en invasieve interventies zoals renale denervatie of baroreceptor activatietherapie worden in een onderzoekssetting overwogen.

Naast antihypertensiva zijn veranderingen in levensstijl cruciaal om bloeddruk onder controle te houden. Vermindering van de natriuminname via de voeding is veruit de meest effectieve levensstijlinterventie en kan de systolische/diastolische bloeddruk verlagen met 23/9 mmHg bij personen met TRH. Vanwege de grote hoeveelheden natrium in bewerkte voedingsmiddelen slagen patiënten er echter vaak niet in zich levenslang te houden aan een natriumarm dieet, wat een belangrijke oorzaak is van TRH. De gemiddelde natriuminname bij TRH-patiënten is bijvoorbeeld 187 mmol/dag, terwijl een dagelijkse inname < 87 mmol wordt geadviseerd. We hebben daarom een nieuwe behandeling nodig, die idealiter gericht is op de natriumoverbelasting en natriumgevoeligheid van BP bij TRH-patiënten.

Ophoping van natrium in het weefsel

Langetermijn onderzoeken naar de natriumbalans hebben aangetoond dat natrium osmotisch kan worden geïnactiveerd door negatief geladen glycosaminoglycanen die aanwezig zijn in de huid en de glycocalyx, een intravasculaire laag van

glycosaminoglycanen. Als gevolg hiervan gaat het vasthouden van natrium niet gepaard met het vasthouden van water of een verhoging van de bloeddruk. Bovendien voorkomt de glycocalyx dat natrium naar de huid wordt getransporteerd, waar een hoog natriumgehalte de functie van de microcirculatie schaadt.

Hypertensiepatiënten hebben een beschadigde glycocalyx en zijn dus niet in staat de negatieve effecten van een teveel aan natrium te neutraliseren of natriumlekkage naar de huid te voorkomen, wat bijdraagt aan de natriumgevoeligheid van BP. We hebben eerder aangetoond dat herstel van glycocalyx met orale glycosaminoglycanen de bloeddruk verlaagde bij proefpersonen met proteïnurie. We verwachten dat suppletie met glycosaminoglycaan de glycocalyx zal herstellen, natriumaccumulatie in de huid zal voorkomen en de bloeddruk bij TRH-patiënten zal verlagen.

Endocalyx is een voedingssupplement dat bestaat uit polysachariden, aminozuren en antioxidanten en is ontwikkeld om de glycocalyx te herstellen. De polysachariden zijn een natuurlijk bestanddeel van de glycocalyx en worden door de glycocalyx geadsorbeerd. Aminozuren, zoals glucosamine, zijn voorlopers voor de biosynthese van polysachariden en antioxidanten beschermen de endotheliale polysachariden tegen afbraak. Het is aangetoond dat Endocalyx de microvasculaire gezondheid met 50% verbetert en het doorbloede grensgebied verkleint, wat wijst op een verbeterde gezondheid van de glycocalyx.

Potentiële impact op de cardiovasculaire ziektelast

In Nederland hebben ongeveer 675.000 patiënten TRH. De gemiddelde jaarlijkse incidentie van cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit bij deze patiënten bedraagt respectievelijk ongeveer 4,65% en 3,45%. Wanneer deze verhoudingen worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse TRH-populatie, zou dit jaarlijks verantwoordelijk zijn voor ongeveer 31.388 cardiovasculaire voorvallen en 23.288 sterfgevallen.

Eerdere studies hebben aangetoond dat de verwachte daling van de systolische bloeddruk met 8 mmHg door Endocalyx zal resulteren in een daling van 27% in het aantal beroertes, een daling van 17% in coronaire voorvallen en hartfalen, en een daling van 13% in de cardiovasculaire mortaliteit. sterfgevallen zouden jaarlijks kunnen worden voorkomen in de populatie van proefpersonen met TRH.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel: • Beoordelen of het voedingssupplement Endocalyx de bloeddruk verlaagt bij patie*nten met therapieresistente hypertensie. Secundaire doelstellingen: • Onderzoek naar het effect van Endocalyx op de spreekkamerbloeddruk op de 24-uursbloeddrukprofielen (BP overdag, bloeddruk 's nachts, dipstatus) bij proefpersonen met behandelingsresistente hypertensie. • Om het percentage patie*nten te evalueren dat een spreekkamerbloeddruk <140/90

mmHg bereikt. • Om te beoordelen of de natriuminname, het geslacht of de nierfunctie het effect van Endocalyx op de bloeddruk moduleren. • Het definieren van het effect van Endocalyx op de gezondheid van de microcirculatie bij proefpersonen met therapieresistente hypertensie. • Om het effect van Endocalyx op de totale perifere weerstand bij therapieresistente hypertensiepatiënten te beoordelen. • Om te beoordelen of Endocalyx de kwaliteit van leven verbetert. • Het inschatten van de potentiële impact van Endocalyx op de cardiovasculaire bescherming op lange termijn en de kosten voor gezondheidszorg.

Onderzoeksopzet

We zullen een proof-of-principle, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie gebruiken om de effecten van Endocalyx bij patiënten met therapieresistente hypertensie te onderzoeken. Patiënten worden willekeurig (1:1) toegewezen aan het voedingssupplement Endocalyx of placebo, 4 capsules per dag, naast hun huidige medicatie gedurende 12 weken. Patiënten zullen worden geworven vanuit de poliklinieken Interne Geneeskunde van Amsterdam UMC, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) en Flevoziekenhuis.

Patiënten zullen in totaal 5 studiebezoeken afleggen en we zullen 3 geplande telefoongesprekken voeren. Alle studiebezoeken vinden plaats in Amsterdam UMC, locatie AMC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gedurende 12 weken willekeurig toegewezen aan het voedingssupplement Endocalyx of placebo naast hun huidige medicatie. Patiënten in de Endocalyx- en placebo-arm krijgen 4 capsules per dag. Deze behandeling zal dubbelblind zijn.

Inschatting van belasting en risico

Het algehele risico van het Endocalyx voedingssupplement is laag. De afzonderlijke ingrediënten van het supplement worden al gebruikt als voedingssupplementen. Grote gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met de afzonderlijke ingrediënten, sommige met hogere doseringen van de ingrediënten dan in het Endocalyx-supplement, brachten geen grote nadelige effecten aan het licht en toonden de veiligheid van de afzonderlijke ingrediënten aan. In de pilotstudie met het supplement werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. Een bijwerking die werd gemeld was duizeligheid vanwege het effect op het verlagen van de bloeddruk. Bij elk onderzoeksbezoek wordt de bloeddruk gemeten en indien nodig kunnen de doseringen van het bloeddrukverlagende geneesmiddel worden aangepast. Bovendien wordt het optreden van bijwerkingen aan het einde van elke maand gedocumenteerd en geëvalueerd. Patiënten krijgen het telefoonnummer van de onderzoeker die zij kunnen bellen in geval van een ernstige bijwerking.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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. Therapieresistente hypertensie gedefinieerd als
 - A. een ongecontroleerde spreekkamerbloeddruk ($\geq 140/90$ mmHg).
 - B. een regime van ≥ 3 adequaat gedoseerde antihypertensiva van verschillende klassen, waaronder een diureticum, met een maximaal verdraagbare dosis op basis van het oordeel van de onderzoeker.
2. Stabiele behandeling met diuretica en antihypertensiva gedurende de afgelopen 3 weken.

3. De proefpersoon of wettelijke vertegenwoordiger heeft vrijwillig een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend en gedateerd, goedgekeurd door een Institutional Review Board (IRB)/Onafhankelijke Ethische Commissie, nadat de aard van het onderzoek is uitgelegd en de proefpersoon de gelegenheid om vragen te stellen. De geïnformeerde toestemming moet worden ondertekend voordat er studiespecifieke procedures worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Leeftijd <18 jaar.
2. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <20 ml/min/1,73m² gemeten volgens de creatinineformule van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) uit 2021 én de cystatine C CKD-EPI-formule uit 2012.
3. Een gemiddelde systolische bloeddruk in zittende toestand van ten minste 180 mmHg of een diastolische bloeddruk van ten minste 110 mmHg (als de patiënt voorafgaand aan het bezoek de regelmatig geplande bloeddrukmedicatie niet heeft ingenomen, wordt een hertest van de bloeddruk aanbevolen). toegestaan binnen 2 dagen.
4. Bekende secundaire hypertensie
 - o Obstructief slaapapneusyndroom
 - o Feochromocytoom
 - o Primair hyperaldosteronisme
 - o Nierarteriestenose
 - o Cushing-syndroom
 - o Ongecontroleerde of onbehandelde hyperthyreoïdie
 - o Aorta-coarctatie
5. Een acuut coronair syndroom, beroerte, TIA of cardiovasculaire operatie in de afgelopen 3 maanden.
6. Ziekenhuisopname wegens hartfalen in de afgelopen 3 weken.
7. Dialysebehandeling of verwachte start van dialyse binnen 3 maanden na screening.
8. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen adequate anticonceptie gebruiken (d.w.z. <1% faalpercentage). Aanvaardbare anticonceptiemethoden voor vrouwelijke patiënten die aan het onderzoek deelnamen, zijn onder meer:
 - o Chirurgische sterilisatie (afbinden van de eileiders);
 - o spiraaltje gedurende minimaal 12 weken vóór screening;
 - o Hormonale anticonceptie (oraal, implantaat, injectie, ring of pleister) gedurende minimaal 12 weken vóór screening; of
 - o Pessarium gebruikt in combinatie met zaaddodend middel
9. Geplande operatie in de komende 12 weken.
10. Grote operatie in de afgelopen 4 weken.
11. Gebruik van prednisolon >5 mg/dag
12. Gebruik van een ander onderzoeksgeneesmiddel.
13. Aanwezigheid van significante comorbiditeiten (bijv. gevorderde

maligniteit, gevorderde leverziekte) met een levensverwachting van minder dan 1 jaar.

14. Een psychiatrische, verslavende of andere stoornis die het vermogen om daadwerkelijk geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan dit onderzoek in gevaar brengt.

15. Bekende overgevoeligheid voor zeewier, maïs, artisjok, druif, meloen of voor één van de hulpstoffen van Endocalyx.

16. Bekende overgevoeligheid of allergieën voor melk, eieren, vis, schaaldieren, noten, pinda's, tarwe en sojabonen.

17. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

18. (Alleen van toepassing op deelnemers die geïnteresseerd zijn in de aanvullende metingen met de 7T natrium-MRI) Bekende contra-indicatie voor MRI-scans. Metaalachtig lichaamsvreemd materiaal, bepaalde medicijnpompen, hydrocephaluspomp, externe prothese (bijv. kunstledematen), intra-uterien anticonceptie, vasculaire clips/stents/pompen, hartimplanteerbare apparaten, neurostimulator, kunstmatige kleppen, geïmplanteerde lenzen, prothesen of cochleaire implantaten, botschroeven, platen, claustrofobie en orthopneu kunnen als contra-indicatie voor MRI worden beschouwd. In al deze gevallen zal de MR-operator op MRISafety.com zoeken om te zien of de persoon veilig kan worden gescand. Indien niet duidelijk is of de proefpersoon veilig gescand kan worden met de 7T MRI, wordt contact opgenomen met een collega van Spinoza om te bespreken of deze patiënt veilig kan worden gescand.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-01-2025

Aantal proefpersonen: 64
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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
CCMO	NL85685.018.24