

Bradycardie-pacemaker met AV-intervalmodulatie voor bloeddrukbehandeling (BACKBEAT Trial)

Gepubliceerd: 17-01-2025 Laatst bijgewerkt: 31-01-2025

Het primaire doel van het onderzoek is om te bepalen of AVIM-therapie in combinatie met medische therapie effectiever is bij het verlagen van de ambulante systolische bloeddruk (aSBP) en om te bepalen of AVIM-therapie veilig is.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57245

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BACKBEAT studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk, hypertensie

Aandoening

Hoge bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Orchestra Biomed Inc

Overige ondersteuning: Orchestra Biomed; de opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atrioventriculaire interval modulatie, Hypertensie, Tweekamerpacemaker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek is het verschil tussen de groepen in de verandering van de gemiddelde 24-uurs ambulante systolische bloeddruk (aSBP)-daling vanaf baseline tot 3 maanden na randomisatie.

Het primaire veiligheidseindpunt is het vrij zijn van onverwachte ernstige bijwerkingen (USADE) in de behandelgroep na 3 maanden.

Opmerking: In de context van evaluaties van veiligheidseindpunten verwijst

Apparaat/Device naar AVIM-therapie. Alle in het protocol gedefinieerde veiligheidsgebeurtenissen worden beoordeeld door een onafhankelijke Clinical Events Committee (CEC).

Secundaire uitkomstmaten

1) Bepalen of AVIM-therapie in combinatie met medische therapie effectiever is in het verminderen van oSBP dan alleen medische therapie.

Eindpunt: het verschil tussen de groepen in de gemiddelde verandering in oSBP vanaf de uitgangswaarde tot drie maanden na randomisatie.

2) Bepalen of AVIM-therapie onmiddellijk effectief is bij het verminderen van aSBP, waardoor de potentiële impact van therapietrouw op veranderingen in de

bloeddruk wordt geminimaliseerd.

Eindpunt: Het verschil tussen de groepen in de verandering van de 24-uurs aSBP waarbij de meting onmiddellijk na randomisatie werd gestart (gemiddelde verandering binnen de eerste dag van activering).

3) De veiligheid van AVIM-therapie op de lange termijn bepalen

Eindpunt: Vrijheid van het samengestelde percentage cardiovasculaire bijwerkingen (CCAE) 12 maanden na randomisatie in de behandelgroep zal worden vergeleken met dat van de controlegroep.

4) Bepalen of AVIM-therapie in combinatie met medische therapie effectiever is in het verminderen van de ambulante polsdruk (aPP) dan alleen medische therapie.

Eindpunt: verschil tussen groepen in gemiddelde verandering in 24-uurs aPP vanaf baseline tot 3 maanden na randomisatie.

5) Bepalen of AVIM-therapie impact heeft op een hiërarchisch samengesteld eindpunt dat de juiste prioriteit geeft aan de meer klinisch belangrijke gebeurtenissen en tegelijkertijd rekening houdt met de impact van medicatiegebruik

Eindpunt: Er zal een winst-ratio-analyse worden uitgevoerd met behulp van een reeks vergelijkingen, als volgt:

- >5 mmHg afname van aSBP na 3 maanden;
- >5 mmHg afname van aSBP 1 dag na randomisatie; en
- Vermindering van de bloeddrukverlagende medicatielast zoals berekend door de gedefinieerde dagelijkse dosis (DDD) (medicatie dosis vermenigvuldigen met de conversiefactor voor elk medicijn) na 3 maanden

Er zal een vergelijking van elk paar patiënten worden uitgevoerd om een win-,

verlies- of gelijkspel-relatie tussen paren te bepalen als het resultaat van de vorige vergelijking een gelijkspel was.

6) Bepalen of AVIM-therapie in combinatie met medische therapie effectiever is in het bereiken van een significante vermindering van aSBP dan alleen medische therapie.

Eindpunt: vergelijking tussen groepen van het percentage proefpersonen met een reductie van ≥ 5 mmHg in 24-uurs aSBP (responders) 3 maanden na randomisatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoge bloeddruk (hypertensie) is wereldwijd een van de belangrijkste factoren die bijdraagt aan hart- en vaatziekten en sterfte. Het cardiovasculaire risico verdubbelt voor elke stijging van de systolische bloeddruk met 20 mmHg. De langetermijnvoordelen van een verlaging van de systolische bloeddruk (oSBP) zijn aangetoond in grote klinische onderzoeken. Een analyse van 100 onderzoeken waarbij ongeveer 600.000 patiënten werden geëvalueerd, toonde aan dat een verlaging van de oSBP met 10 mmHg geassocieerd is met een risicoreductie van ernstige cardiovasculaire voorvallen met 20%, coronaire hartziekten met 17%, beroerte met 27%, hartfalen met 28% en sterfte door alle oorzaken met 13%. Hoewel er talloze medicijnen worden gebruikt om de bloeddruk onder controle te houden, zijn er veel patiënten die aanhoudend hoge bloeddruk blijven hebben, ondanks dat ze medische therapieën volgen. Onderzoekers hebben zich onlangs tot alternatieve strategieën gewend om hypertensie te behandelen; met name op apparaten gebaseerde therapieën.

Hypertensie is de meest voorkomende aandoening bij pacemakerpatiënten en treft ruim 70% van deze patiënten. AVIM-therapie is een nieuw stimulatie-algoritme dat, wanneer het wordt geïntegreerd in een standaard tweekamerpacemakersysteem, het bestaande apparaat in staat stelt hypertensie te behandelen en tegelijkertijd standaard stimulatietherapie af te geven. AVIM-therapie is geïndiceerd voor de verlaging van de bloeddruk bij patiënten die geïndiceerd zijn voor een tweekamerpacemaker en die ook ongecontroleerde hypertensie hebben ondanks het gebruik van antihypertensiva.

Resultaten van de tot nu toe uitgevoerde klinische onderzoeken leveren bewijs voor de veiligheid en werkzaamheid van AVIM-therapie en rechtvaardigen de uitvoering van dit onderzoek om de veiligheid, effectiviteit en klinische bruikbaarheid (waarde van een medische test of behandeling bij het verbeteren

van de patiëntresultaten) van AVIM-therapie aan te tonen. AVIM-therapie wordt geïntegreerd in het Astra/Azure tweekamerpacemakersysteem van Medtronic, Inc., dat al is goedgekeurd voor klinisch gebruik door regelgevende instanties over de hele wereld. Er zijn strenge tests uitgevoerd om de compatibiliteit van de AVIM-therapie met de bestaande functies van het Astra/Azure-apparaat te garanderen. Het Astra/Azure-pacemakersysteem waarin AVIM-therapie is geïntegreerd, wordt de Astra/Azure DR MRI IPG met AVIM-therapie genoemd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om te bepalen of AVIM-therapie in combinatie met medische therapie effectiever is bij het verlagen van de ambulante systolische bloeddruk (aSBP) en om te bepalen of AVIM-therapie veilig is.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multinationale, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, klinische studie waarin de veiligheid en effectiviteit worden geëvalueerd van een nieuw AV-intervalmodulatie (AVIM)-algoritme dat is gedownload in een de novo tweekamerpacemaker van Medtronic. Het onderzoek zal in drie fasen worden uitgevoerd: 1) Screening/geschiktheid, 2) Dubbelgeblindeerd gerandomiseerd (1 jaar) en 3) Niet-geblindeerd (2 jaar). Patiënten bij wie de implantatie van een de novo Astra/Azure-pacemaker systeem gepland is, of die al een geïmplantiseerd systeem hebben, en die ook ongecontroleerde hypertensie hebben, kunnen worden gescreend voor deelname aan dit onderzoek.

Proefpersonen die aan alle criteria voor screening voldoen, worden ingepland en getest tijdens de geschiktheidsfase; aan het einde van de geschiktheidsbeoordelingsfase wordt beoordeeld of iemand in aanmerking komt voor randomisatie.

Proefpersonen die aan het einde van de geschiktheidsbeoordelingsfase niet voldoen aan de criteria voor randomisatie, worden uit het onderzoek verwijderd. Bij proefpersonen die voldoen aan de criteria om in aanmerking te komen voor randomisatie, wordt de experimentele AVIM Therapy RAMware gedownload naar de Astra/Azure implanteerbare pulsgenerator (IPG). Na het downloaden wordt de AVIM-therapie geactiveerd en geprogrammeerd op instellingen die een verlaging van de systolische bloeddruk (oSBP) van minimaal 5 mmHg bereiken (zie verdere details beschreven in Paragraaf 12.17 AVIM-therapieparameterinstelling van het protocol). In aanmerking komende proefpersonen gaan vervolgens de dubbelgeblindeerde gerandomiseerde fase in en worden 1:1 gerandomiseerd naar een behandelings- of controlegroep. Bij proefpersonen in de behandelgroep wordt de AVIM-therapie ingeschakeld en blijven zij antihypertensiva krijgen. Bij proefpersonen in de controlegroep wordt de AVIM-therapie uitgeschakeld en blijven zij antihypertensiva en standaard pacemakertherapie krijgen. De proefpersonen zullen gedurende 12 maanden worden gevolgd in de dubbelgeblindeerde gerandomiseerde fase en zullen gedurende nog eens 2 jaar

worden gevolgd in een niet-geblindeerde fase. Aan het einde van de dubbelgeblindeerde gerandomiseerde fase worden alle proefpersonen gedeblindeerd en krijgen ze de optie om ofwel in de toegewezen gerandomiseerde groep te blijven, ofwel over te stappen.

Bij alle proefpersonen wordt de experimentele AVIM Therapy RAMware van de pacemaker verwijderd en wordt deelname gestopt nadat de follow-up van drie jaar is voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het nieuwe AV-intervalmodulatie-algoritme (AVIM) zal worden gedownload naar een tweekamerpacemaker van Medtronic. AVIM Therapy-programmering kan worden ingesteld op: AVIM OFF of AVIM ON, waardoor programmering van verschillende parameters met betrekking tot de toediening van AVIM Therapy mogelijk is. AVIM OFF zorgt ervoor dat de pacemaker werkt als een standaard Azure/Astra DR MRI IPG.

Inschatting van belasting en risico

De AVIM-therapie heeft strenge benchtests en voorafgaande preklinische en klinische onderzoeken ondergaan om de veiligheid en prestaties ervan te evalueren. Op basis van de resultaten uit preklinische onderzoeken en onderzoeken bij mensen met hypertensie die een verlaging van de bloeddruk aantonen en op basis van de risicoanalyse voor Medtronic Azure/Astra DR MRI IPG met AVIM-therapie, wegen de potentiële voordelen bij de behandeling van patiënten met ongecontroleerde hypertensie zwaarder dan de potentiële risico's.

De implantatie van de Medtronic Azure/Astra DR MRI IPG en stimulatieleads zal plaatsvinden conform de zorgstandaard. De risico's die verband houden met de Medtronic Azure/Astra DR MRI IPG en stimulatieleads zijn te vinden in de apparaatlabels en gebruikershandleidingen voor de goedgekeurde apparaten. Na het downloaden van de experimentele AVIM-therapie wordt de Medtronic Azure/Astra DR MRI IPG het onderzoeksapparaat voor het onderzoek.

Potentiële risico's geassocieerd met het AVIM programma zijn: Een te snelle hartslag, een te trage hartslag, ontwikkeling van ongewone sensaties, gevoelens van een snel kloppend hart, fladderend of bonzend hart, pijn of ongemak, symptomen van lage bloeddruk of hoge bloeddruk (licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, bewustzijnsverlies, hoofdpijn, troebel zicht, vermoeidheid of verminderd inspanningsvermogen), ontwikkeling van hartfalen en/of vermindering van de linkerventrieklejectiefractie.

Bijkomende risico's en lasten die specifiek zijn voor het onderzoek zijn onder meer een datalek als gevolg van een inbreuk op de vertrouwelijkheid. Dit zal echter tot een minimum worden beperkt door samen met de onderzoeker en het onderzoeksteam een uitgebreide training over gegevensbescherming uit te voeren. Voor de doeleinden van dit onderzoek worden geen gegevens verzameld die de proefpersoon kan identificeren. Alle proefpersonen krijgen na inschrijving in het onderzoek een proefpersoon-ID-nummer toegewezen en dit nummer zal worden

gebruikt voor alle onderzoeksgelateerde documentatie. De verzamelde informatie zal uitsluitend worden gebruikt voor de doeleinden van dit onderzoek. De bloedonderzoeken die voor dit onderzoek nodig zijn, hebben ongemakken zoals elke bloedafname en omvatten, maar zijn niet beperkt tot, flauwvallen/licht gevoel in het hoofd, hematoom/blauwe plekken, infectie of de noodzaak van meerdere naaldprikken om een geschikte ader te lokaliseren. Gezien de klinische toestand van de deelnemer is het risico niet significant en weegt het klinische voordeel zwaarder dan het langetermijnrisico. De invloed van AVIM-therapie op de levensduur van de batterij van de pacemaker heeft geen andere invloed op de levensduur van de batterij dan die van een patiënt die 100% AV-stimulatie nodig heeft.

Er kan meer tijd nodig zijn van de deelnemers tijdens de studiebezoeken dan anders niet nodig zou zijn als ze niet aan het onderzoek zouden deelnemen. Het kan zijn dat deelnemers de onderzoekslocatie vaker en voor langere tijd moeten bezoeken en aanvullende bloedonderzoeken en bloeddrukmetingen moeten ondergaan. Alle deelnemers zullen tijdens het onderzoek worden gecontroleerd op het opsporen van bijwerkingen. Alle patiënten worden geïnformeerd over de mogelijke risico's via een gedetailleerd patiënteninformatieformulier en een formulier voor geïnformeerde toestemming. Deelnemers worden aangemoedigd om alles wat hen zorgen baart, te melden. Er kunnen ook andere onvoorzienbare risico's zijn. Als er tijdens het onderzoek nieuwe informatie vrijkomt die van invloed kan zijn op de beslissing van de proefpersoon om mee te doen aan het onderzoek, zullen zij hiervan op de hoogte worden gesteld.

Om de risico's die aan de proefpersonen verbonden zijn onder controle te houden of te beperken, zullen gekwalificeerde, ervaren artsen ingezet worden als onderzoeksartsen, samen met ervaren onderzoekspersoneel om studiebeoordelingen uit te voeren. Alle betrokkenen bij het onderzoek krijgen voorafgaand aan het onderzoek een training. CV's en kwalificaties zullen worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat degenen die bij het onderzoek betrokken zijn, voldoende zijn opgeleid en gekwalificeerd om hun gedelegeerde verantwoordelijkheden in het onderzoek uit te voeren. Alle onderzoekers en onderzoekspersoneel zullen worden getraind op de AVIM Therapy RAMware-gemodificeerde tweekamer-IPG en de toepassing ervan. Alle bloeddrukmetingen en andere tests die voor het onderzoek nodig zijn, zullen worden uitgevoerd op een consistente manier met een goed onderzoeksontwerp. Bovendien kan de AVIM-therapie worden uitgeschakeld en kan de AVIM Therapy RAMware op elk moment tijdens de uitvoering van het onderzoek, indien nodig, permanent van het apparaat worden verwijderd.

Contactpersonen

Publiek

Orchestra Biomed Inc

Union Square Drive 150
New Hope PA18938
NL

Wetenschappelijk

Orchestra Biomed Inc

Union Square Drive 150
New Hope PA18938
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)

- Patiënt heeft een de novo tweekamerpacemaker of is daarvoor geïndiceerd. De geïnformeerde toestemming van de patiënt moet worden verkregen binnen 30 dagen voorafgaand aan een geplande de novo-implantatie van een Medtronic Astra/Azure tweekamerpacemakersysteem of maximaal 365 dagen erna.
- Het testen en beoordelen van bezoek 2 mag pas worden gestart nadat de proefpersoon een stabiel behandelingsregime heeft gevolgd met 1, 2 of 3 klassen antihypertensiva (ongeacht de reden waarvoor ze zijn voorgeschreven), dat naar verwachting gedurende een bepaalde periode stabiel zal blijven van minimaal 3 maanden na randomisatie.
- Kantoor SBP ≥ 140 mmHg en < 180 mmHg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Momenteel in aanhoudende of permanente voorkamerfibrillatie, waardoor de toediening van AVIM-therapie wordt voorkomen of beperkt
- Linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) <50% (beoordeling van site)
- Aortastenose met een kleppoppervlak van minder dan 1,5 cm² (beoordeling van site)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2024
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Astra/Azure DR MRI IPG met AVIM Therapie
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2025
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
ClinicalTrials.gov	NCT06059638
CCMO	NL86871.000.24