

Reguleren en verlagen van de bloeddruk met het MobiusHD implantaat: bestuderen van de werking in een gerandomiseerd onderzoek.

Gepubliceerd: 10-11-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

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	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47214

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALM-START

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

medicatie-resistente hoge bloeddruk, therapieresistente hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vascular Dynamics, Inc.

Overige ondersteuning: Vascular Dynamics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Baroreflex, Bloeddruk, Therapie resistente hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in verandering van de gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk - in patiënten na antihypertensiva wash-out - vanaf baseline tot 90 dagen post-randomisatie, tussen de interventie arm en de sham arm.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn verschil in a) ambulante en spreekkamer bloeddruk metingen (met en zonder medicatie), b) dosering antihypertensiva, c) pathofysiologische markers, en d) eindorgaan markers vanaf baseline tot 180 dagen post-randomisatie, tussen de interventie arm en de sham arm.

Het veiligheidseindpunt is het verschil in het aantal 'serious adverse clinical events' (overlijden, beroerte, interventies aan de carotiden en/of myocard infarct) na 30 dagen, tussen de interventie arm en de sham arm.

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 met een klein aantal patiënten. Deze opzet is noodzakelijk om de positieve bias die inherent is aan een vroeg-stadium, niet-gecontroleerde veiligheidsstudie, te elimineren. Om ook het confounding effect van antihypertensiva te elimineren, meten we het effect op de bloeddruk nadat de antihypertensiva gestopt zijn.

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 de antihypertensiva gestaakt en volgt er een wash-out periode van 14-28 dagen, de exacte tijd hangt af van het type medicatie. De deelnemers worden geïnstrueerd bij welke symptomen in de wash-out periode ze contact op moeten nemen met het ziekenhuis. Na medicatie wash-out worden baseline ambulante bloeddruk en andere factoren gemeten. Deelnemers worden geadviseerd de originele antihypertensiva te hervatten, met doses gebaseerd op de studie voorschriften, de aanwezigheid van hypo-/hypertensieve symptomen en naar inzicht van de studiearts. 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 tot dag 180. 90 en 180 dagen na randomisatie worden ambulante bloeddruk en andere factoren gemeten - opnieuw na medicatie wash-out - om de primaire en secundaire eindpunten te bepalen. Uit veiligheidsoogpunt zullen patiënten in de periode tussen deze visits hun voorgeschreven medicatie weer hervatten, aanpassingen worden alleen gedaan als er hypo-/hypertensieve symptomen zijn. De centra ontvangen een richtlijn ter ondersteuning.

Na 180 dagen wordt de blinding opgeheven.

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) het onttrekken van antihypertensiva (met name maligne hypertensie met eindorgaan schade); b) 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); c) angiografie (zoals embolisatie, vaatcomplicaties en nierinsufficiëntie); d) lokale anesthesie; e) dubbele plaatjesremming (bloedingen); f) venapuncties; en g) 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 geïmplanterd te krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Vascular Dynamics, Inc.

Old Middlefield Way 2134
Mountain View CA 94043
NL

Wetenschappelijk

Vascular Dynamics, Inc.

Old Middlefield Way 2134
Mountain View CA 94043
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)

Screening:

1. Leeftijd 18-70 jaar;
2. Diagnose therapieresistente hypertensie;
3. Gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk van 135-170 mmHg onder een stabiel regime van antihypertensiva voor ten minste 30 dagen (geen verandering in type medicatie of dosis).;Baseline:
 1. Gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk van 135-170 mmHg na het uitwassen van alle antihypertensiva

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Screening:

1. Onvermogen om geïnformeerde toestemming te geven;
2. Gebruik van meer dan 4 antihypertensiva;
3. Gebruik van medicatie die zowel geïndiceerd is voor hypertensie als voor een co morbiditeit en om die reden niet veilig gestopt kan worden in de medicatie uitwas periodes (bijvoorbeeld bètablokkers), of gebruik van medicatie met een bloeddrukdalend effect (zoals SGLT2 remmers voor de behandeling van diabetes mellitus) die niet veilig geswitcht of gestopt kan worden;
4. Gebruik van centraal aangrijpende agonisten zoals clonidine, moxonidine, of methyldopa;
5. Witte jas effect, gedefinieerd als > 20% verschil tussen het gemiddelde van 3 opeenvolgende systolische spreekkamer bloeddruk metingen en de gemiddelde systolische 24-uurs ambulante bloeddruk;
6. In de medische geschiedenis een hypertensive crisis in de laatste 6 maanden voor inclusie
7. Bekend met of klinische verdenking op een gestoorde baroreflex of autonome neuropathie;

8. Bekend significant arterieel vaatlijden van het aortoiliacale traject of de arteriae femorales communes, wat veilige toegang tot de arteria femoralis verhindert, of verdenking op een onmogelijke/onveilige toegang op basis van lichamelijk onderzoek (pulsaties van de arteriae femorales) of op basis van de anatomie bij aanvullend onderzoek;
9. Hypertensie secundair aan een identificeerbare oorzaak anders dan behandelde slaap apneu (bijv. hyperaldosteronisme, arteria renalis stenose, feochromocytoom, syndroom van Cushing, coarctatio aortae, hyper- of hypothyreoïdie en intracraniële tumor);
10. 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, erythropoëetine, excessief dropgebruik (met inbegrip van tabak kauwen), Ephedra, Ma Huang, Bitter Orange; en excessief alcohol gebruik;
11. Arm omtrek >46 cm en/of BMI ≥ 40 kg/m²;
12. Chronisch atriumfibrilleren of een of meer episode(s) van intermitterend atriumfibrilleren in de afgelopen 12 maanden;
13. Bloedingscomplicatie onder dubbele trombocytenaggregatieremming in het verleden, of bekend met niet behandelbare bloedende diathese, of een doorgemaakte 'heparin induced thrombocytopenia' (HIT);
14. Huidig of gepland gebruik van chronische antistollingsmedicatie, met inbegrip van vitamine K antagonisten en NOAC*s (apixaban, rivaroxaban, dabigatran and edoxaban);
15. Gedocumenteerd actief peptisch ulcus of gastro-intestinale bloeding in het afgelopen jaar;
16. Allergie voor nikkel of allergische reactie op contrastmiddel in het verleden, die niet alleen medicamenteus kon worden behandeld;
17. Persisterende symptomatische orthostatische hypotensie (>20/10 mmHg after 5 minutes of standing upright);
18. Syncope, vastgesteld samenhangend met bloeddruk veranderingen, in de laatste zes (6) maanden;
19. Doorgemaakt myocard infarct of instabiele angina pectoris in de afgelopen zes (6) maanden;
20. Doorgemaakt cerebrovasculair accident in het afgelopen jaar, en NIHSS >5 of mRS >1, of een eerdere beroerte met permanente neurologische schade of intracraniële bloeding;
21. Chronische nierziekte (Glomerulaire filtratie ratio (GFR) berekend met de Modification of Diet in Renal Disease formule <45 ml/min);
22. Eerdere chirurgische ingreep aan de arteria carotis, therapeutische bestraling, of endovasculaire stent plaatsing in één van beide carotis regio*s;
23. Ernstig(e) kleplijden of structurele hartaandoening (met uitzondering van linker ventrikel hypertrofie);
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. NYHA klasse III of IV hartfalen of bekende verminderde linker ventrikel (ejectiefractie (EF) <30%);
26. Ongereguleerde diabetes mellitus met HbA1c $\geq 10\%$;
27. Klinische verdenking op of voorgeschiedenis met vasculitis of andere aandoening die vasculitis veroorzaakt (bijv. auto-immuun aandoeningen);
28. Actieve infectie in de afgelopen maand waarvoor antibiotische behandeling noodzakelijk was;
29. Ongecontroleerde comorbiditeit, inclusief geestelijke aandoeningen, die participatie in de trial (inclusief het voldoen aan alle follow-up procedures) nadelig beïnvloeden;
30. Comorbiditeit die de levensverwachting reduceert naar minder dan een (1) jaar;
31. Geplande chirurgische ingreep of andere procedure in de komende zes (6) maanden, die het stoppen van trombocytenaggregatieremmers vergt;
32. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, een positieve verplichte zwangerschapstest binnen zeven (7) dagen na de pre-randomisatie screening of het weigeren van een medisch geaccepteerde anticonceptie methode gedurende de screenings periode en de gehele trial;
33. Aanwezigheid van zichtbare atherosclerotische plaque of gebieden van intima media dikte (IMT) >1500 micron ter plaatse van de carotis bifurcatie (15 mm proximaal en 15 mm distaal van het ICA ostium), bepaald in een central laboratorium ;
34. Significante obstructieve vasculaire aandoening, calcificatie of plaque van de aortaboog en grote vaten op echografie, CTA of MRA;
35. Arteria renalis stenose $>50\%$ or systolische gradiënt >10 mmHg in grensgevallen, gediagnostiseerd in de 36 maanden voorafgaand aan het tekenen van geïnformeerde toestemming. 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;
36. Arteria carotis interna (ICA) lumen diameter <4.5 mm of >12.5 mm op de geplande locatie voor het implantaat, op CTA of MRA. Aanwijzingen voor landingszone restricties, zoals inadequate lengte, tapering en/of kromming van het vat, die veilige plaatsing van het implantaat verhinderen;
37. 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.
38. Het niet kunnen of niet willen voldoen aan het studie protocol of de follow-up vereisten;
39. Deelnemer is een gevangene of maakt deel uit van een kwetsbare populatie. ;Dag van de Procedure - Angiografisch:
 1. Teken en van plaquevorming, ulceratie of stenosering op selectieve angiografie, verkregen in orthogonale vlakken. ICA lumenale diameter <5 mm of >11.75 mm ter plaatse van de geplande implantatie locatie van het medisch hulpmiddel ;
 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 extracraniele 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.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-08-2017
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2018
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02804087

NL57167.100.16