

Een eerste onderzoek bij de mens (*first in human*) naar de veiligheid en haalbaarheid van baroloop®

Gepubliceerd: 18-02-2021 Laatst bijgewerkt: 14-03-2025

De primaire doelstelling is om de veiligheid en haalbaarheid van het baroloop® systeem voor de behandeling van patiënten met hypertensie (HTN) te beoordelen. De secundaire doelstelling is om het effect van het baroloop® systeem op de bloeddruk en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54976

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het baroloop onderzoek

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: neuroloop GmbH

Overige ondersteuning: neuroloop GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hypertensie, nervus vagus, neuro stimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

4.2. Primaire eindpunten van het onderzoek

4.2.1. Veiligheid

Samengesteld percentage ernstige ongewenste voorvallen (MAE) zes (6) maanden na de behandeling, waaronder:

- Alle doodsoorzaken
- Ziekenhuisopname voor hypertensieve crisis na titratie
- Elk apparaat of procedure gerelateerd ernstig ongewenst voorval

Alle MAE's zullen worden beoordeeld door een onafhankelijk Data Safety Board (DSMB)

4.2.2. Haalbaarheid

De mogelijkheid om het baroloop® systeem rond de nervus vagus te plaatsen en te stimuleren op dag14/21 post-implantatie.

Secundaire uitkomstmaten

4.3. Secundaire studie-eindpunten

4.3.1. Werkzaamheid:

- De verandering van de bloeddruk gemeten tijdens de intra-operatieve stimulatie bij de implantatie.

- Gemiddelde verlaging van 24-uurs ambulante systolische en diastolische bloeddruk (ambulante bloeddrukmeting - ABPM) bij één (1), drie (3), zes (6), twaalf (12) en achttien (18) en vierentwintig (24) maanden na behandeling versus baseline.
- Het samengestelde MAE-percentages op 1, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden na de procedure, gedefinieerd als:
 - o Alle doodsoorzaken
 - o Ziekenhuisopname wegens hypertensieve crisis na titratie.
 - o Elk apparaat of procedure-gerelateerde ernstige bijwerking
- De gemiddelde verlaging van de diastolische en systolische bloeddruk gemeten tijdens ziekenhuisbezoek en de diastolische en systolische bloeddruk na 1, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden.
- Veranderingen in antihypertensiva / doses tot 1, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden na implantatie zoals geanalyseerd door Daily Defined Dosages (WHO Definition) en totale medicatie.
- Kwaliteit van leven zoals gemeten door de Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2.5. Baroreceptormodulatie voor hypertensie (voor meer informatie, zie pagina's 19-23 in het protocol)

De cruciale rol van het autonome zenuwstelsel bij de pathogenese van hypertensie is goed ingeburgerd. Farmacologische therapieën die de sympathische activiteit blokkeren, hebben echter niet de gewenste resultaten bereikt. De afgelopen jaren zijn er inspanningen geleverd om medische apparaten en

technieken te ontwikkelen die de activiteit van het sympathische zenuwstelsel beïnvloeden. Deze omvatten endovasculaire renale sympathische denervatie en continue elektrische stimulatie van de baroreceptorzenuw. Neuroloop heeft een apparaatgebaseerde behandeling van hypertensie ontwikkeld door de baroreflex te activeren door middel van vagale zenuwstimulatie (VNS).

2.5.1. Baroreflex activeringstherapie - achtergrondinformatie

Vanwege het gebrek aan beschikbare medicatie voor hypertensie (Lohmeier en Ilescu, 2011), werd in de jaren 1950 en 1960 "elektrische stimulatie van de carotissinus en daaropvolgende activering van de baroreflex opgevat als een therapeutische optie voor verhoogde BP" (Bilgutay en Lillehei, 1966; Braunwald et al., 1967; Epstein et al., 1969; Plachta et al., 2014; Warner, 1958). De baroreflex, ook bekend als de arteriële baroreflex, regelt de arteriële bloeddruk continu en is een van de belangrijkste bloeddrukcontrolemechanismen (Benarroch, 2008; Plachta et al., 2014). Spanningsgevoelige vezels van de baroreceptoren bevinden zich in het gebied van de aortaboog en beide carotisbijholten nabij de halsslaga-dervertakking (Ai et al., 2009; Berthoud en Neuhuber, 2000; Plachta et al., 2014; Wallbach en Koziol, 2018). De afferente zenuwuiteinden in de carotissinus worden geïnnerveerd door de glossopharyngeale zenuw en in de aortaboog door de nervus vagus (Benarroch, 2008). De vezels die de halsslaga-dere en de aortabaroreceptoren innervieren, projecteren naar de kern van het solitaire kanaal in het dorsale medulla, en van daaruit vertakt de informatie zich door het centrale zenuwstelsel (Johnson en Wilson, 2018). De baroreflex bestaat uit een negatieve feedbacklus waarin verhoogde baroreceptoren zich uitstrekken (waaruit een stijging van de bloeddruk kan worden afgeleid) de efferente sympathische tonus wordt verminderd en de efferente parasympathische tonus wordt verhoogd, wat leidt tot vasodilatatie, vertraging van de hartslag en verlaging van bloeddruk (Kougiyas et al., 2010).

De huidige stand van de techniek met betrekking tot baroreflex-activeringstherapie maakt gebruik van het 'glossopharyngeale deel' van baroreflex-activering: een carotissinusstimulator om de baroreceptor te 'misliden' om een **rek te rapporteren dat hoger is dan de werkelijke rek en bloeddruk (Bisognano et al., 2011). De Rheos Pivotal-studie toonde aan dat de eerste generatie baroreflex-activeringstherapie (BAT) -apparaat (aanhoudende verlaging van de bloeddruk) na 12 maanden aanhoudende werkzaamheid bleef, en baroreflex-activeringstherapie was veilig. Een meta-analyse van BAT klinische onderzoeken (waaronder negen onderzoeken, slechts 2 RCT's, inclusief proeven van het 'oude' systeem en 'Neo') vond een significante verlaging van de bloeddruk na BAT van bijna 3,6 mm Hg (analyse van de langste follow-up -up bezoeken, dat was een mediaan van 13,5 maanden), evenals een bloeddrukverlaging na kortdurende follow-up (Wallbach en Koziol, 2018). Het ontbreken van meer gegevens uit gerandomiseerde onderzoeken betekent dat deze resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Desalniettemin hebben deze studies de haalbaarheid aangetoond van het activeren van de baroreflex om de bloeddruk te verlagen en hypertensie onder controle te houden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is om de veiligheid en haalbaarheid van het baroloop® systeem voor de behandeling van patiënten met hypertensie (HTN) te beoordelen. De secundaire doelstelling is om het effect van het baroloop® systeem op de bloeddruk en de kwaliteit van leven van de patiënten met hypertensie (HTN) te meten.

Onderzoeksopzet

.1. Studieontwerp

De baroloop-studie is een First in Human (FIH) -studie naar de veiligheid en haalbaarheid van het gebruik van het baroloop-systeem bij personen met ongecontroleerde hypertensie. Zoals hierboven beschreven, bestaat er een toereikende hoeveelheid historische gegevens met betrekking tot op apparatuur gebaseerde behandeling van ongecontroleerde hypertensie, waartegen neuroloof de veiligheid en prestaties van het baroloop-systeem kan testen in een FIH-onderzoek.

Zoals beschreven in de achtergrond van het huidige onderzoek, wordt het geschikte veiligheidseindpunt bepaald door het optreden van met het hulpmiddel en de behandeling verband houdende (zowel procedurele als postprocedurele) bijwerkingen. Eerdere studies hebben een vergelijkbare definitie van veiligheid gebruikt en daarom leveren de resultaten van deze eerdere studies bruikbare historische vergelijkingsgegevens op om de veiligheid van het baroloop-systeem te evalueren. Evenzo wordt haalbaarheid gedefinieerd als het vermogen om de baroloop-manchetelektrode en IPG te implanteren, en het vermogen om de bloeddruk te verlagen door VNS.

Inschatting van belasting en risico

5.1. Mogelijke bijwerkingen

Er zijn bijwerkingen die verband houden met endovasculaire / cardiovasculaire interventie en er kunnen zich complicaties voordoen. De volgende verwachte gebeurtenissen zijn geïdentificeerd als mogelijke complicaties van transkatheterprocedures in het algemeen en deze en andere kunnen verband houden met het baroloop-systeem:

5.2. Potentiële risico's

Bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van baroloop worden hieronder in alfabetische volgorde weergegeven en zijn gebaseerd op mogelijke risico's die worden gerapporteerd tijdens het gebruik van andere nervus vagus stimulators en / of baroreflex activeringstherapie:

5.3. Mogelijke bijwerkingen

Operatiegerelateerd

- hematoom

- infectie

- pijn

Stemverandering (heesheid)

Stimulatie gerelateerd

- bradycardie

Dyspepsie (indigestie)

Dysfagie (slikproblemen)

Kortademigheid (ademhalingsmoeilijkheden, kortademigheid)

- hypotensie

- meer hoesten

Laryngismus (keel, strottenhoofdcrampen)

- pijn

Paresthesieën (prikkeling van de huid)

- faryngitis (ontsteking van de keelholte, keel)

- verzadiging (verminderde eetlust)

- gevoel van stimulatie

- syncope

Stemverandering (heesheid)

Verwacht wordt dat proefpersonen worden blootgesteld aan operatieve en postoperatieve risico's die vergelijkbaar zijn met gerelateerde chirurgische procedures waarbij de nek en / of een pacemakerimplantaat betrokken zijn. Deze risico's en potentiële risico's van chronische op apparaten gebaseerde baroreflex-activering kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Chirurgische of anesthesische complicaties

- Infectie - de behoefte aan antibiotica of mogelijke verwijdering van het systeem

- Wondcomplicatie - inclusief hematoom (d.w.z. blauwe plekken en / of zwelling)

- Arteriële schade - inclusief ruptuur of bloeding van de halsslagader

(plotseling en aanzienlijk bloedverlies op een plaats van een bloedvatruptuur die mogelijk een heroperatie of transfusie vereist)

- Pijn - een onaangename zintuiglijke ervaring

- Zenuwbeschadiging / -stimulatie - inclusief letsel aan of stimulatie van craniale, marginale mandibulaire, glossofaryngeale, recidiverende laryngeale, vagus- en hypoglossale zenuwen ademhaling, overmatige speekselvloed, droge hoest, braken en / of regurgitatie, veranderde sensorische en motorische functie van de tong, veranderde sensorische functie van keelholte en orofarynx, veranderd gevoel in uitwendige gehoorgang), stimulatie van extravasculair weefsel (spiertrekkingen (fasciculatie), pijn tintelingen, orale sensaties)

- Hypotensie - een verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk tot onder het normale niveau, wat kan leiden tot duizeligheid, flauwvallen en / of vallen

- Hypertensieve crisis - ongecontroleerde stijging van de bloeddruk

- Ademhaling - inclusief lage zuurstofverzadiging, ademnood, kortademigheid

- Verergering van hartfalen

- Hartritmestoornissen

- Weefselerosie / IPG-migratie - verplaatsing van het apparaat waardoor heroperatie noodzakelijk is

Fibrose - vervanging van normaal weefsel door ingroei van fibroblasten en afzetting van bindweefsel

- Allergische reactie
- Algemeen letsel van de gebruiker of patiënt - kan het gevolg zijn van een chirurgische ingreep, gebruik van het apparaat of interactie met andere apparaten
- Noodzaak van heroperatie - operatie om IPG of manchetelektrode of lead te explanteren / vervangen vanwege weefselschade, infectie en / of apparaatstoring
- Secundaire operatieve ingreep - Een toename van de complexiteit en het risico van secundaire operatieve ingrepen van de nek als gevolg van littekenweefsel en de aanwezigheid van prothetisch materiaal geïmplantéerd voor dit apparaat.
- Dood

5.4. Mogelijke risico's voor vertrouwelijkheid en privacy

In alle klinische onderzoeken kan de vertrouwelijkheid van beschermde gezondheidsinformatie worden geschonden als gevolg van studiegerelateerde activiteiten die verder gaan dan die van routinematige klinische zorg. Hieronder vallen ook risico's van privacy en het vrijgeven van beschermde gezondheidsinformatie (PHI). Dit risico wordt geminimaliseerd door het gebruik van een unieke en anonieme studie-identificatiecode. Er wordt geen identificerende informatie gerapporteerd in het gegevensverzamelingsysteem of andere studiegerelateerde documentatie die aan de sponsor wordt verstrekt.

5.5. Minimalisatie van verwachte risico's

Pogingen om risico's te minimaliseren zijn onder meer:

1. De criteria voor opname / uitsluiting van het onderwerp duidelijk definiëren.
2. Het selecteren van een voldoende aantal beoogde gebruikers en alleen gekwalificeerde, ervaren onderzoekers die hebben deelgenomen aan een trainingsprogramma om een **grondige kennis van het onderzoeksplan en de juiste techniek voor implantatie van het baroloop-systeem te verzekeren.
3. Bewaken van elektrocardiografische en hemodynamische parameters tijdens plaatsing van het apparaat om te evalueren of de toestand van de patiënt in gevaar komt.
4. Ervoor zorgen dat de behandeling en follow-up van proefpersonen consistent is met de standaard en huidige medische praktijk.
5. Klinische ondersteuning bieden voor apparaatgerelateerde begeleiding tijdens de implantatie-, titratie- en follow-upprocedures.
6. Veiligheidstoezicht door Medical Monitor, zowel voor individuele proefpersonen als voor de gehele onderzoekspopulatie.
7. Als de onderzoeker en / of de medische monitor vaststellen dat een bijwerking voldoende ernstig is om de proefpersoon uit het onderzoek te verwijderen, zal een beëindigingsonderzoek worden uitgevoerd. De patiënt krijgt dan een passende behandeling onder medisch toezicht.
8. Als de Medical Monitor een negatief hoog percentage vaststelt voor een bepaald veiligheidsprobleem voor de proefpersonenpopulatie, wordt een beëindigingsonderzoek uitgevoerd en kan de Medische Monitor aanbevelen dat de inschrijving voor het onderzoek wordt stopgezet.

PHI-beschermingsmaatregelen, zoals het gebruik van een unieke studie-identificatiecode en een toezegging van alle deelnemers om de vertrouwelijkheid van het onderwerp bij elke stap van het onderzoek te beschermen, moeten worden gehandhaafd.

5.6. Potentiële voordelen

Op basis van literatuuronderzoek en preklinische evaluaties die tot nu toe zijn uitgevoerd, wordt verwacht dat het baroloop-systeem voordelen kan opleveren voor de patiënt door de bloeddruk te verlagen tot of in de richting van de aanbevolen streefwaarden voor de bloeddruk, zoals uiteengezet in de 2018 ESC / ESH-richtlijnen voor het management van arteriële hypertensie. Zonder het baroloop-systeem kan de bloeddruk bij deze populatie slecht onder controle blijven. De mogelijke voordelen zijn onder meer een verlaging van de bloeddruk naar meer normale waarden, wat in verband is gebracht met een vermindering van de cardiovasculaire risico's die gepaard gaan met hypertensie (de 2018 ESC / ESH-richtlijnen voor de behandeling van arteriële hypertensie).

De daadwerkelijke voordelen zijn echter niet bekend en vormen het onderwerp van deze onderzoeksstudie. Er zijn mogelijk geen directe voordelen van deelname aan het onderzoek. Desalniettemin zullen de proefpersonen een verbeterd niveau van klinische gezondheidscontrole ondergaan in vergelijking met routinematige klinische zorg, wat enkele indirecte gezondheidsvoordelen kan opleveren.

Contactpersonen

Publiek

neuroloop GmbH

Breisacher Strasse 86
Freiburg im Breisgau 79110
DE

Wetenschappelijk

neuroloop GmbH

Breisacher Strasse 86
Freiburg im Breisgau 79110
DE

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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder en jonger dan 80 jaar.
- Aanhoudende systolische bloeddruk (SBP) ≥ 140 mm Hg of diastolische bloeddruk (DBP) > 90 mm Hg op antihypertensieve medicijnen, zoals gemeten tijdens spreekuur bij twee bezoeken met een minimale tussentijd van vier weken.
- Gemiddelde 24-uurs systolische ABPM ≥ 130 mm Hg en gemiddelde 24-uurs diastolische ABPM ≥ 80 mm Hg gemeten na gecontroleerde bevestiging dat antihypertensieve medicijnen werden ingenomen zoals voorgeschreven tijdens de ABPM meting.
- Stabiele behandeling met medicijnen van 4 antihypertensie medicijnen bestaande uit een renine-angiotensineblokker (ACE) of angiotensine II receptorblokker (ARB), een calciumkanaalblokker (CCB) en een diureticum gedurende 4 weken behandeling., een diureticum en spironolactone gedurende 4 weken behandeling. Als spironolactone niet goed verdragen wordt, moet deze door een van de volgende extra diuretica vervangen worden: eplerenone, amiloride, hoog gedoseerd thiazide/thiazide gelijkend diureticum of een loop diureticum. Het toevoegen van bisoprolol of doxazosine is ook toegestaan. Als geen van de alternatieven werkt, dan kunnen proefpersonen die op een 3 medicijn behandeling zitten, ook worden geïnccludeerd.
- De onderzoeker heeft bevestigd dat de patiënt al geprobeerd heeft (of niet geschikt is) om een behandeling te ondergaan voor een therapie voor resistente hypertensie met een bestaand CE-gemarkeerd hulpmiddel, als alternatief voor de baroloop therapie
- Bereidheid en mogelijkheid om te voldoen aan de eisen in verband met follow-up.
- Ondertekend Patiëntent toestemmingsformulier (*informed consent*)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Toegang tot de nervus vagus is beperkt door de maat van de zenuw (de maat is niet compatible met de barolop cuff).
- Voorgeschiedenis van beschadiging van de nervus vagus of vertakkingen (d.i. Nervus laryngeus recurrens).
- Secundaire oorzaken van hypertensie.
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73m².
- Type 1 diabetes mellitus of type 2 diabetes mellitus (HbA1c > 10%) die slecht onder controle is.
- Een of meer voorvallen van orthostatische hypotensie in het afgelopen jaar.
- Noodzaak voor chronische zuurstoftherapie of machinale beademing.
- Onbehandelde (geen continue positieve drukbeademing (CPAP) therapie) slaap apneu (AHI > 15)
- Pathologische obesitas, gedefinieerd als body mass index >40 kg/m² of arm cirkelomtrek 46 cm.
- Pacemaker en/of implanteerbare defibrillatoren.
- Geschiedenis van voorbijgaand ischemisch cardiovasculair voorval of cerebrovasculair voorval gedurende zes (6) maanden vóór screening.
- Symptomatische aandoening van de halsslagader of > 70% vernauwing van een van beide halsslagaders: iedere vorm van halsslagader misvormingen, laesie, carotisruis of andere afwijkende carotisluiden.
- Eerdere operaties, stralingstherapie of verwondingen in het carotis halsgebied (patiënten met een tracheostomie, thymectomie of een schildklier operatie).-
- Beperkte mobiliteit van de nek door (nek)wervelaandoeningen, of door een eerdere (nek)werveloperatie, mede patiënten die een nekbrace dragen.
- Geschiedenis van hartfalen (NYHA klasse III-IV of ejectiefractie < 30%), myocard infarct, instabiele angina, bypass of angioplastie van de kransslagader gedurende zes (6) maanden vóór screening.
- Hartritmestoornissen (atriale spasmen, atriaal fibrilleren enz.), die anticoagulatie vereisen of die een consistente meting van de bloeddruk belemmeren.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn uitgesloten van deelname
- Syncope in de afgelopen 6 maanden.
- Geschiedenis van bloedziektes, trombocytopenie, hemofilie of aanzienlijke anemie (hemoglobine (Hb) < 10 gm/dl).
- Lopende anticoagulatie therapie (met uitzondering van anti- plaatjes therapie met aspirine als enige behandeling).
- Werkt in nachtdienst.
- Geschiedenis van problematisch gebruik van drugs of alcohol.
- Actieve behandeling van een psychiatrische aandoening.
- Levensverwachting van minder dan 12 maanden als gevolg van een andere ziekte.
- Patiënt heeft een conditie die, naar de mening van de onderzoeker, deelname uitsluit, inclusief bereidheid om mee te werken aan alle follow-up procedures.
- Deelname aan een ander klinisch onderzoek, waarvoor de follow-up momenteel

nog loopt.

- Bevestiging tijdens beide baseline visites, dat het hartritme in rust < 40 beats/min voor patiënten die beta-blockers nemen, of < 60 beats/min voor alle andere patiënten is.
- Baroreflex falen of autonome neuropathie.
- Symptomatische, ongecontroleerde bradyarrhythmieën.
- Atrioventriculair blok van welke graad dan ook.
- Patiënten die een pacemaker hebben en/of impanteerbare defibrillator.
- Aanwezigheid van een nervus vagus stimulator.
- Patiënten die een MRI van het halsgebied nodig (zullen) hebben.
- Beroepsmatige blootstelling aan hoge niveaus van niet-ioniserende straling die de therapie kan verstoren
- Patiënten die moeite hebben met lezen, begrijpen en uitvoeren van procedures voor instellingen ten behoeve van het onderzoek (bijvoorbeeld mensen met dementie).
- Blootstelling aan diathermie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 13-04-2021

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: baroloop

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL75109.041.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	14-02-2024
Totaal aantal deelnemers:	6

Samenvatting resultaten

12 - Een eerste onderzoek bij de mens (*first in human*) naar de veiligheid en haalbaarheid ... 4-06-2025

Trial ended prematurely