

Een prospectief, multicenter onderzoek dat de veiligheid en uitvoerbaarheid evalueert van de behandeling met gerichte longdenervatie in patiënten met ernstig astma.

Gepubliceerd: 13-04-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het evalueren van de veiligheid en technisch uitvoerbaarheid van de TLD behandeling in patiënten met ernstig astma.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45521

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RELIEF 1

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Astma, longaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NUVAIRA, Inc

Overige ondersteuning: Door industrie zie hieronder (NUVAIRA Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma, Bronchoscope, Nervus Vagus, RF-ablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Afwezigheid van therapeutische interventies gerelateerd aan de behandeling op 7 dagen en 1,3,6 en 12 maand follow up na de behandeling.

Therapeutische interventies worden gedefinieerd als toedienen van antibiotica of steroiden (niet volgens protocol), en endoscopische of chirurgische procedures ter behandeling of diagnose om onderzoek te doen naar het behandelde gebied vanwege zorgen om de veiligheid.

Secundaire uitkomstmaten

1. Succes van uitvoering van de behandeling
2. Technisch succes van de behandeling
3. Verandering in astma kwaliteit van leven score (AQLQ vragenlijst score-absoluut en symptoom score)
4. Verandering in astma control vragenlijst (ACQ)
5. Verandering in LCQ vragenlijst score
6. Aantal pulmonaire en niet pulmonaire adverse events
7. Verandering in Peak expiratory flow (PEF) in de morgen en in de avond
8. Verandering in pre- en post bronchodilatoire FEV1
9. Verandering in metacholine drempel
10. Verandering in het gebruik van rescue medicatie

11. Aantal en ernst van astma exacerbaties
12. Niet geplande astma gerelateerde bezoeken aan artsen
13. Bezoeken aan de eerste hulp en ziekenhuisopnames
14. Verandering in inflammatoire markers en bronchoscopische specimen
15. Verandering in CT scan meting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met ernstig astma zijn als gevolg van kortademigheid, sputumproductie en exacerbaties aanzienlijk tot ernstig beperkt in al hun dagelijkse activiteiten. De huidige therapeutische opties als optimale medicatie zijn niet effectief genoeg en alternatieve behandelingen zijn niet voorhanden.

De toegenomen spiertonus in de luchtwegen van patiënten met ernstig astma is voor een groot deel afhankelijk van parasympathische stimulatie. Farmacologische remming (dmv anticholinergica) van dit via de n. vagus gemedieerde system zorgt voor verbetering van longfunctie en kwaliteit van leven. Het is eveneens bekend dat onderbreking van de n. vagus tussen de hersenen en de long ook kan zorgen voor een verbetering van de longfunctie. Intrathoracale dubbelzijdige vagotomie is onderzocht tussen de jaren 1940-1980 als een behandeling voor COPD en astma, waarbij tot 30% verbetering van de FEV1 optrad en significante verbetering van de mate van bronchiale hyperreactiviteit. Daarnaast werd in >75% van de patiënten een sterke afname gezien van de sputumproductie. Deze vorm van behandeling is echter nooit routine geworden gezien de hoge morbiditeit en zelf mortaliteit van deze thoraxchirurgische benadering. In twee groepen patiënten (na longtransplantatie en na een sleeve-lobectomy is inmiddels gebleken dat uitschakeling van het lokale bronchiale vagussysteem niet voor complicaties zorgt.

Inmiddels is er een bronchoscopische techniek ontwikkeld om een lokale *vagotomie* te kunnen uitvoeren: *targeted lung denervation* (TLD). Deze niet-chirurgische, weinig invasieve, lokale denervatie van de bronchiale n. vagus takjes wordt door middel van radiofrequente energie uitgevoerd en lijkt een technisch goed uitvoerbare en veilige methode om een blijvend maximaal parasympathische blokkerend effect van de luchtwegen te kunnen verkrijgen. Hierdoor zal de longfunctie van patiënten met ernstig astma, een continue verbetering kunnen laten zien, met een belangrijke afname van hun sputumproductie en exacerbatiefrequentie.

Twee eerdere onderzoeken, IPS-I (NCT01483534) en IPS-II (NCT01716598), hebben de haalbaarheid van Targeted Lung Denervation (TLD, gerichte longdenervatie)-therapie bij COPD-patiënten met gebruik van het Nuvaira-systeem aangetoond. In deze onderzoeken zijn twee afzonderlijke energiedoses gebruikt. Momenteel loopt een sham-gecontroleerd studie die de effectiviteit onderzoekt bij patiënten met COPD (AIRFLOW 2 studie). De RELIEF 1 studie zal de eerste studie zijn die de haalbaarheid onderzoekt van de TLD behandeling in patiënten met ernstig astma.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid en technisch uitvoerbaarheid van de TLD behandeling in patiënten met ernstig astma.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, multi-center, niet-gerandomiseerd onderzoek. Aan het onderzoek zullen 30 patiënten deelnemen en de studieduur is 3 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Targeted lung denervation (TLD) door middel van radiofrequentie energie uitgevoerd middels een bronchoscopie waarbij gebruik wordt gemaakt van het Nuvaira-systeem.

Inschatting van belasting en risico

Dit hulpmiddel is nog steeds experimenteel en daarom zijn de feitelijke voordelen en risico's op dit moment nog onbekend. Eerder onderzoek heeft al wel laten zien dat de procedure veilig en technisch haalbaar is. De patiënt kan al dan niet direct profijt hebben van deelname aan dit onderzoek; anderen kunnen in de toekomst mogelijk voordeel hebben van hetgeen tijdens dit onderzoek is geleerd. Als de behandeling effectief is, kunnen de huidige geneesmiddelen mogelijk wijzigen, omdat het effect op lange termijn mogelijk even goed is of zelfs beter dan het gebruik van geneesmiddelen. Het kan zijn dat de patiënt gedurende de dag stabiel is. Maar nogmaals, bovenstaande is nog niet bekend. Er kan ook geen effect optreden. Het beoogde profijt van het gebruik van het Nuvaira-systeem is om langdurige verbetering van de longfunctie tot stand te brengen, waardoor de patiënt mogelijk gemakkelijker kan ademen en hierdoor de dagelijkse bezigheden gemakkelijker kan uitvoeren.

Contactpersonen

Publiek

NUVAIRA, Inc

3750 Annapolis Lane Suite 105
Plymouth Minnesota 55447
US

Wetenschappelijk

NUVAIRA, Inc

3750 Annapolis Lane Suite 105
Plymouth Minnesota 55447
US

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. Leeftijd *21 tot *65;
2. Patiënt heeft de toestemmingsverklaring ondertekend;
3. Diagnose van ernstig astma (volgens GINA 2017 richtlijnen) en patiënt neemt de volgende onderhoudsmedicatie
 - a) Inhalatie corticosteroiden van minimaal 1000ug beclomethasone per dag of een equivalent EN LABA met een dosering van minimaal 100ug per dag Salmeterol of een equivalent.
 - b) Andere astma medicatie zoals leukotriene modifiers, anti-IgE of anti-IL-5 zijn toegestaan (en moeten iig voor 1 jaar gebruikt zijn)
 - c) Orale corticosteroiden (OCS) met een dosering van minder of gelijk dan 10mg per dag is acceptabel (proefpersonen met een dosis van 20mg OCS om de dag mogen geincludeerd

worden omdat dit gemiddeld per dag 10 mg is).

4. Pre-bronchodilatoir FEV1 $\geq 60\%$ van voorspeld op stabiele therapie na 4 medicatie run in van een glucocorticoid therapie (≥ 1000 g beclomethasone of equivalent) en LABA therapie.
5. Proefpersoon heeft tenminste 2 dagen astma symptomen gehad tijdens de 4 weken baseline dagboek periode.
6. Vrouwen die zwanger kunnen zij moeten een negatieve zwangerschapstest hebben en toestemmen niet zwanger te worden tijdens de studieperiode.
7. Niet roker voor tenminste 6 maanden en toestemmen niet te gaan roken tijdens de studie. Ex-rokers mogen maximaal 10 packyears hebben.
8. Patiënt is een kandidaat voor bronchoscope volgens de arts en volgens de richtlijnen van het ziekenhuis.
9. Patiënt is volgens de arts in staat om om een metacholine drempel test te ondergaan.
10. De patiënt is bereid, en kan en wil de testen die volgens het protocol gedaan moeten worden voltooien en kan zich houden aan de voorwaarden voor het medicatiegebruik.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. In de 24 maanden voor deelname, de proefpersoon:
 - Is geïntubeerd vanwege de astma
 - Heeft een IC opname gehad voor astma
 - Is behandeld met immunosuppressieve therapie voor elke reden (behalve steroïden)
2. In de 12 maand voor deelname, de proefpersoon heeft:
 - ≥ 3 lagere luchtweg infecties gehad waarvoor antibiotica nodig was
 - ≥ 3 ziekenhuisopnames voor astma exacerbaties gehad
3. In de 3 maand voor deelname de proefpersoon heeft narcotics gebruikt.
4. In de 6 weken voor deelname de proefpersoon heeft een lagere luchtweginfectie of astma exacerbatie gehad dat de volgende behandeling nodig had: antibiotica of een niet geplande visite aan een arts voor astma, of gebruik maken van rescue medicatie voor 24 uur voor astma symptomen of een steroïden boost (het normale gebruik van rescue medicatie tijdens inspanning wordt hierbij niet meegerekend)
5. Huidig gebruik van orale steroïden > 10 mg bij inclusie in de studie
6. Geschiedenis van een slechte medicatie compliance
7. Een eerdere long of borstkas procedure (bijv bronchiale thermoplastiek, stent sternotomie etc)
8. Andere chronische longaandoening geassocieerd met soortgelijke symptomen als astma symptomen
9. Diagnose van pulmonaire hypertensie
10. Ongecontroleerde diabetes, gedefinieerd als HbA1c $> 7\%$
11. Patiënt heeft een geïmplantéerd elektronisch apparaat.
12. Patiënt is bekend met een contra-indicatie of allergie voor anticholinergica of componenten daarvan
13. Patiënt is bekend met een contra-indicatie of allergie voor medicatie die nodig zijn voor de bronchoscope of anesthesie die niet medisch kan worden gecontroleerd.
14. Gebaseerd op de mening van de onderzoeker, de patiënt is niet in staat om

bloedverdunners 7 dagen voor tot en met 7 dagen na de bronchoscope te staken.

15. Gedocumenteerde geschiedenis van onbehandelde obstructieve slaap apneu (AHI index > 30/uur)

16. De patiënt heeft een aandoening dat het voltooien van een procedure of de studie in de weg zal staan.

17. De CT gemaakt tijdens screening laat zien dat door de anatomie van de luchtwegen de behandeling niet kan plaatsvinden (vanwege beschikbaar formaat katheters) of er wordt een pulmonaire nodus gezien die behandeling nodig heeft.

18. Patiënt heeft in het verleden chirurgie nodig gehad in de maag, slokdarm of pancreas.

19. Patiënt heeft een GCSI score van 18 of meer voor de behandeling

20. Patiënt doet mee aan een ander klinisch onderzoek waarvan de follow-up nog niet is afgerond.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-01-2018

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NCT02872298
CCMO	NL59938.042.16