

Bronchiale Thermoplastiek voor Ernstig Astma: meer lucht door warmte.

Gepubliceerd: 17-03-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

DOEL Het identificeren van de aangrijpingspunten van BT op moleculair, cellulair en weefsel niveau in de luchtwegen van patiënten met astma en deze te koppelen aan astma fenotypes en klinische uitkomsten.**DOELSTELLINGEN** 1. Het identificeren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bronchiale Thermoplastiek voor Ernstig Astma: meer lucht door warmte.

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, astmatische bronchitis, CARA

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw, Boston Scientific, Longfonds; Boston Scientific

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma, Bronchiaal glad spierweefsel, Bronchiale Thermoplastiek, Optical

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in verandering in glad spiercel massa uitgedrukt als percentage oppervlakte glad spierweefsel in luchtwegbiopten tussen de immediate BT en delayed BT = control groep (n=20/groep)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn Bronchiale Thermoplastiek-geïnduceerde veranderingen in:

1. glad spiercelweefsel massa uitgedrukt in percentage/absolute hoeveelheid glad spierweefsel of de afstand van het basaal reticulair membraan tot het gladspierweefsel in luchtweg biopten
2. aantallen/percentages inflammatoire cellen (eosinofielen en neutrofielen) in luchtweg biopten en geïnduceerd sputum;
3. structurele luchtwegremodelling gemeten als verandering in lumenoppervlak (Ai) en luchtweg wanddikte (Aaw) vastgesteld middels OCT/rEBUS;
4. klinische uitkomst parameters, inclusief controle parameters van astma (ACQ, AQLQ), zorggebruik (frequentie van de SEH bezoeken, ziekenhuisopnames, ernstig astma-exacerbaties, rescue medicatie gebruik en time to first exacerbation) en longfunctietesten (PC20 methacoline, pre- en post-FEV1, FeNO, luchtweg-weerstand(sRawex)/-compliance(sGaw)/-mechanics (FOT));

Geanalyseerd door middel van:

- A. vergelijkende statistische analyse tussen immediate BT groep en delayed

BT-groep = controle groep (n=20/groep)

B. gepaarde statistische analyse van voor en na BT (totaal n=40)

C. vergelijkende statistische analyse van met BT behandelde en onbehandelde delen van de long (n=40), indien van toepassing

Correlatie/responder analyses tussen baseline factoren en eindpunten en gepredefinieerde subgroup analyses.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ACHTERGROND

Ongeveer 5% van de patiënten met astma lijdt aan ernstig astma die gekenmerkt wordt door frequente astma-exacerbaties en resulteert in aanzienlijke morbiditeit en overmatig gebruik van middelen in de gezondheidszorg. Daarom is er een sterke behoefte aan verbeterde behandelmethoden voor deze patiëntengroep. Inzicht in de pathogenese en moleculair-biologische processen betrokken bij ernstig astma is cruciaal om dit doel te bereiken. Bronchiale Thermoplasty (BT) is een nieuwe, innovatieve, endoscopische behandeling van ernstig astma die gebaseerd is op lokale afgifte van radiofrequente energie aan de grotere luchtwegen tijdens bronchoscopie. Hoewel BT bewezen veilig en effectief is op belangrijke klinische uitkomstmaten in recent uitgevoerde internationale multicenter gerandomiseerde studies, is het werkingsmechanisme van BT bij patiënten met astma grotendeels onbekend.

HYPOTHESE

BT-geïnduceerde klinische verbetering bij ernstige astma is een gevolg van een afname van gladde spiercel massa en zijn (immunomodulerende) functie, ontsteking, neurale innervatie en / of vascularisatie van de luchtwegen die resulteert in veranderingen in luchtwegremodelling. Het identificeren van de aangrijpingspunten van BT geïntegreerd met ernstig astma fenotypering en effecten op klinische uitkomsten zijn van cruciaal belang voor een betere selectie van patiënten voor BT en fundamenteel voor het ontdekken van nieuwe, specifieke signaaltransductie paden actief bij ernstig astma.

Doel van het onderzoek

DOEL

Het identificeren van de aangrijpingspunten van BT op moleculair, cellulair en

weefsel niveau in de luchtwegen van patiënten met astma en deze te koppelen aan astma fenotypes en klinische uitkomsten.

DOELSTELLINGEN

1. Het identificeren van de moleculaire en cellulaire aangrijpingspunten van BT met de hieraan gerelateerde veranderingen in luchtwegremodelling.
2. Doelstelling 1 te koppelen aan in vivo Optical Coherence Tomography (OCT)/radiaire Endobronchial Ultrasound (rEBUS)-gedetecteerde BT-geïnduceerde veranderingen in de luchtwegremodelling.
3. Doelstelling 1 en 2 te koppelen aan ernstig astma fenotypes en klinische parameters gemeten voor en na BT. Voor het fenotyperen van ernstig astma gebruiken wij gangbare klinische parameters zoals bronchiale hyperreactiviteit (BHR, PC20 methacholine), forced expiratory volume per second (FEV1), fractional exhaled nitric oxide (FeNO), maar ook geavanceerde moleculaire technieken zoals 'RNA-seq transcriptomics' bepaald uit luchtweg bipten en celbrushes.

Onderzoekopzet

De TASMA studie is een 'investigator-initiated' multicenter, gerandomiseerde gecontroleerde studie gecoördineerd vanuit het AMC Amsterdam waarbij de expertise van 4 universitaire centra (AMC Amsterdam, UMCG Groningen, Thoraxkliniek, Heidelberg, Duitsland en Royal Brompton, Londen, Verenigd Koninkrijk) op het gebied van ernstig astma, fundamenteel onderzoek en longfysiologie en pulmonale interventies worden gecombineerd. Deze studie beoogt het includeren van 40 patiënten met ernstig astma BT op 4 locaties in Europa (n = 9-12/center: AMC, Amsterdam, UMCG, Groningen, Thoraxklinikum, Heidelberg, Duitsland, Royal Brompton, Londen, Verenigd Koninkrijk). Dit aantal patiënten is gebaseerd op het eerder beschreven onderscheidingsvermogen van de primaire en secundaire eindpunten. Op iedere studie locatie kunnen patiënten met ernstig astma worden geïncludeerd als zij voldoen aan de van tevoren vastgestelde in- en exclusie criteria (zie ook sectie onderzoekspopulatie) en 'informed consent' is verkregen voor deelname aan de studie. Patiënten zullen vervolgens voor randomisatie verder gescreend en gekarakteriseerd worden voor BT. (zie Tabel 1 en Figure 0. van het studieprotocol)

De studie heeft een twee-armig, multicenter gerandomiseerd gecontroleerd design waarbij de helft van de patiënten aansluitend aan consent/screening/karakterisatie de behandeling met BT krijgt en de andere helft van de patiënten na 24 weken de behandeling met BT krijgt. De groep die BT na 24 weken krijgt geldt als controle groep voor de groep die direct met BT behandeld wordt (n=20 / groep). De primaire uitkomstmaat is afname van spiercelmassa tussen de met BT behandelde groep en de controle groep. Secundaire uitkomstmaten zijn veranderingen als gevolg van BT in: inflammatie in bipten en geïnduceerd sputum, luchtweg dimensies (luchtwegwand dikte en luminal area) gemeten middels OCT/rEBUS, PC20 methacholine, FEV1, fraction exhaled nitric oxide (FeNO), astmasymptomen / kwaliteit van leven (asthma

control questionnaire (ACQ), asthma quality of life questionnaire (AQLQ)) en zorggebruik waaronder de frequentie van SEH bezoeken, ziekenhuisopnames, ICU opnames en ernstige astma exacerbatie frequentie. Dit design maakt het mogelijk gecontroleerd het werkingsmechanisme en de functionele effecten van BT te onderzoeken (n=20/groep) met behoud van maximaal vermogen voor gepaarde analyses voor en na BT (n = 40).

BT wordt uitgevoerd met het Alair systeem (Boston Scientific, USA). Dit betekent dat alle patiënten standaard 3 bronchoscopieën met BT ondergaan tenminste 3 weken uit elkaar binnen een periode van 2 maanden. Naast de standaard onderzoeken/contacten noodzakelijk voor de behandeling met en de controle na BT zal voor onderzoeksdoeleinden 1 (immediate BT groep) of 2 (delayed BT groep) extra bronchoscopieën voor luchtweg bemonstering en luchtweg-beeldvorming gevraagd worden tezamen met sputuminductie, longfunctie tests, vragenlijsten en bloedafnames (zie tabel 1 en Figure 0. van het onderzoeksprotocol). Daarnaast wordt in alle patiënten bij screening voor randomisatie een 1ste bronchoscopie uitgevoerd ter uitsluiting van luchtwegpathologie, waarbij (indien er geen contra-indicatie voor BT wordt gezien) eveneens luchtweg samples en imaging wordt verricht in het kader van het onderzoek. Off protocol follow-up van patiënten zal plaatsvinden door middel van standaard klinische onderzoeken jaarlijks na BT behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bronchiale Thermoplastiek met Alair System (Boston Scientific); 1 (immediate BT groep n=20) of 2 (delayed BT groep n=20) extra bronchoscopieën voor luchtweg-sampling en -imaging.

Inschatting van belasting en risico

BELASTING

Zie tabel 1 en Figure 0. van het studie protocol. Alle patiënten worden behandeld met 3 standaard therapeutische bronchoscopische interventies met bronchiale thermoplastiek (BT). Alle patiënten worden na screening gerandomiseerd naar een immediate en delayed BT groep (n=20/groep), waarbij de delayed BT groep na 24 weken BT krijgt. Alle patiënten krijgen standaard ter uitsluiting van luchtwegpathologie een 1ste screenings bronchoscopie. Tijdens deze 1ste bronchoscopie is alleen de luchtwegsampling en -imaging extra in het kader van onderzoek en zal dus ook alleen plaatsvinden als er tijdens deze 1ste bronchoscopie geen bevindingen zijn die een contra-indicatie vormen voor BT. De immediate BT groep: n=20 ondergaat 1 extra bronchoscopie en de delayed BT groep: n=20) ondergaat 2 extra bronchoscopieën in het kader van onderzoek om het werkingsmechanisme van BT vast te stellen. Gedurende deze extra bronchoscopieën wordt beeldvorming (optical coherence tomography(OCT)/radial endobronchial ultrasound (rEBUS)) verricht en worden samples van de luchtweg genomen: epithelial lining fluid, bronchiale spoeling/brush en bipten (voor

details zie Figuur 8 van het studie protocol). Verder vindt standaard voorafgaand aan iedere BT sessie en bij de controle op 12 weken daarna anamnese en lichamelijk onderzoek plaats wat bij de controle op 12 weken gecombineerd wordt met spirometrie en FeNO (= standaard behandeling). Naast de standaard screening voor en follow-up na BT waaronder bloedtesten, spirometrie, diffusie en volume longfunctie-testen, X-thorax, ECG, pregnancy test, geïnduceerd sputum en HR-CT van de thorax zullen in het kader van het onderzoek de patiënten meer in detail gekarakteriseerd worden middels methacholine provocatie test (PC20 metacholine), forced oscillation technique (FOT), asthma control questionnaire (ACQ) en asthma quality of life questionnaire (AQLQ). Ook zal er dan bloed worden afgenomen voor biomarker onderzoek. Tussentijds worden patiënten extra gebeld voor additionele controle.

RISICO

Standaard bronchiale thermoplastiek (BT) is een bronchoscopische behandeling voor ernstig astma waarvan de internationale ATS-ERS richtlijn voor behandeling van ernstig astma het aanbeveelt deze behandeling alleen in studieverband in expertise centra uit te voeren. Naast effectiviteit van BT op klinische uitkomstmaten die voor astma patiënten belangrijk zijn, heeft follow-up van deze patiënten groep middels adverse event monitoring, beeldvorming en longfunctie uitgewezen dat BT op lange termijn (5 jaar) veilig is. Wel kan BT gepaard gaan met een kortdurende verslechtering van astma waarvoor preventief peri-procedureel prednisolon 50mg gedurende 5 dagen wordt gegeven. In 3.4% per BT procedure leidt dit tot een tijdelijke verergering van astma symptomen waarvoor een patiënt naar het ziekenhuis moet. Sporadisch heeft dit geleid tot opname op de Intensive Care. Mortaliteit is niet beschreven.

De extra onderzoeks-bronchoscopieën hebben tot doel samples van de luchtweg te nemen en beeldvorming van de luchtweg te verrichten. Hiermee is uitgebreide expertise in alle deelnemende centra en in de internationale literatuur waarbij het extra risico als gering kan worden gezien. Sporadisch zou dit kunnen leiden tot een exacerbatie van astma. Echter omdat het effect van deze procedures in combinatie met BT niet bekend is, heeft de onderzoeksgroep gemeend het risico van de gehele studie als matig te beschouwen.

RECHTVAARDIGING

Deze studie heeft een 2-ledig doel: 1) het vaststellen van het werkingsmechanisme van BT (hoe werkt het?) wat cruciaal is voor betere patiënt selectie (wie heeft er het meest baat bij?) en fundamenteel is voor het verbeteren van de behandeling van ernstig astma (hoe beter te behandelen?). 2) bijkomend is het mogelijk de klinische uitkomsten te onderzoeken. Deze lacunes en belangrijke vragen zijn onderkend en verwoord in de nationale en internationale richtlijn voor de toepassing van BT bij ernstig astma. Het voorgestelde onderzoek is ontworpen voor het beantwoorden van bovenstaande vragen en cruciaal voor de verdere veilige toepasbaarheid van deze eenmalige behandeling van ernstig astma met mogelijk levenslang voordeel die op dit moment nog niet in Nederland door verzekeraars vergoed wordt. Het studie

protocol is methodologisch Excellent of Very Good bevonden door respectievelijk 4 en 2 internationale experts. Twee subsidiegevers - Long Fonds en ZonMw - hebben subsidies toegekend om dit onderzoek mogelijk te maken. De 1 (immediate BT arm: n=20) of 2 (delayed BT arm: n=20) additionele bronchoscopieën zullen onder sedatie worden uitgevoerd zodanig dat de impact hiervan op patiënt welzijn zo minimaal mogelijk zal zijn. Dit geldt ook voor de standaard screening-scopie voorafgaand aan randomisatie. De extra longfunctietesten, sputuminductie op 24 weken, vragenlijsten en bloedafnames zijn als weinig belastend te beschouwen en behoren tot procedures die standaard in de kliniek bij deze patiënten groep verricht worden. Om het werkingsmechanisme en de klinische uitkomstmaten gecontroleerd te kunnen onderzoeken wordt gevraagd aan de helft van de patiënten 24 weken te wachten voordat zij de behandeling met BT krijgen (delayed BT groep). Hierdoor heeft de delayed BT arm primair de functie als controle groep, maar bijkomend vergroot deze de sample size voor gepaarde analyses voor en na BT. Samengevat biedt deze studie patiënten met ernstig astma een nieuwe, innovatieve, eenmalige behandeling van zijn/haar ernstig astma aan met in potentie levenslang positief effect. Om de doelstellingen van dit onderzoek te behalen zijn extra onderzoeken noodzakelijk en wordt gevraagd aan de helft van de patiënten de behandeling met BT 24 weken later te ondergaan. Wij zijn van mening dat de belasting en risico's beschreven opwegen tegen de te bereiken doelstellingen van deze studie en het te verwachten voordeel van behandeling met BT voor patiënten met ernstig astma.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

symptomatisch ernstig astma ondanks maximale inhalatie medicatie
FEV1= or >50% (gestabiliseerd op ICS/ABA) of post-bronchodilator FEV1 = or > 60%
niet rokers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

leeftijd <18 of boven 65 jaar
anders longaandoening dan astma waaronder bronchiectasien, infectie
het gebruik van immunosuppressiva anders dan prednison<20mg/dag
het gebruik van antistolling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 09-04-2014
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Bronchiale Thermoplastiek (Alair systeem)
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2017
Soort: Amendement
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	NL45394.018.13