

Vooronderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van neurostimulatie van de cholinerge anti-inflammatoire reactieweg door implanting van een actieve nervusvagusstimulator bij patiënten met reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 29-07-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

het effect van de NCAP op de klinische tekenen en symptomen van RA gemeten met een DAS 28.effectiviteit: ACR response criteria/ Eular response en remissie criteria, gezondheid en kwaliteit van leven (euro-Qol 5D), biomarkers van ontsteking in bloed...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35837

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPM-005

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

pijnlijke gezwollen gewrichten, Reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Setpoint Medical

Overige ondersteuning: industry;setpoint

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apparaat, artritis, stimulatie, zenuw

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

de verandering van de DAS 28 tussen dag) en dag 42.

Secundaire uitkomstmaten

Secondary Endpoints

- * Percentage of patients who achieve ACR 20, 50, and 70 at Day 42
- * Percentage of patients who achieve EULAR response and EULAR remission criteria at Day 42
- * Change from Day 0 to Day 42 in EuroQoL EQ 5D instrument parameters
- * Change from Day 0 Visit to Day 42 Visit in Whole Blood Assay Biomarker LPS-inducible TNF release
- * Change from Day 0 Visit to Day 42 Visit in Serum Biomarkers
- * Change from Day 0 Visit to Day 42 Visit in Fluorescence-Activated Cell Sorter (FACS) Panel Biomarkers
- * Change from Day 0 Visit to Day 42 Visit in Synovial Biopsy cytokine and mediator protein expression by immunohistochemistry
- * Change from Day 0 to Day 42 in Synovial Biopsy cytokine gene expression by quantitative PCR

Exploratory Endpoints

- * Changes in DAS28, ACR 20, 50, and 70 response rate, Serum Biomarkers, FACS Panel Biomarkers, and Whole Blood Assay Biomarkers during treatment withdrawal between Day 42 Visit and Day 56 Visit
- * Changes in DAS28, ACR 20, 50, and 70 response rate, Serum Biomarkers, FACS Panel Biomarkers, and Whole Blood Assay Biomarkers between Day 0 Visit and all visits other than Day 42

Safety Endpoints

The following Safety Endpoints will be assessed at all time points following enrollment at the Implantation Visit:

- * Adverse Events
- * Serious Adverse Events
- * 12 Lead ECGs
- * Vital Signs
- * Safety Laboratory Studies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis is een gewrichtsaantastende ziekte die ongeveer 1% van de populatie treft. Het zorgt voor pijn en beperkingen van de fysieke activiteit en werk. RA kan bij onvoldoende controle over de ontsteking leiden tot blijvende schade aan gewrichten. In de afgelopen jaren hebben de ontwikkeling van diverse "biological response modifiers" gezorgd voor een grote vooruitgang in beloop en prognose van de ziekte. Desalniettemin is er een blijvende behoefte aangezien de huidige behandelingen significante risico's en kosten met zich meebrengen.

De Cholinergic Anti-inflammatory Pathway (CAP) is een belangrijke fysiologische regulator van ontsteking. Er is een grote hoeveelheid preklinisch bewijs dat activatie van deze CAP (door elektronische stimulatie van de nervus vagus) een geschikte en effectieve manier is om pathologische systemische ontsteking te reduceren en zo een nieuwe aanpak in RA behandeling zou kunnen inhouden.

Doel van dit onderzoek is een eerste test van deze hypothese.

Doel van het onderzoek

het effect van de NCAP op de klinische tekenen en symptomen van RA gemeten met een DAS 28.

effectiviteit: ACR response criteria/ Eular response en remissie criteria, gezondheid en kwaliteit van leven (euro-Qol 5D), biomarkers van ontsteking in bloed, gewrichtsontsteking in synoviaal weefsel

Onderzoeksopzet

open label, multicenter

Onderzoeksproduct en/of interventie

implantatie van een nervus vagus stimulator, waarna (na een herstel periode) onder controle van een ECG wordt deze afgesteld, dan thuis dagelijks gedurende 60 seconde de nervus vagus stimuleren (door proefpersoon zelf) eventueel voor aanvang en 42 dagen na start stimulatie een artroscopie voor het verkrijgen van synoviaal weefsel

Inschatting van belasting en risico

Chirurgische plaatsing van het apparaat

De chirurgische plaatsing van het apparaat (*inplanting* genaamd) kan schade veroorzaken aan de nervus vagus, die normaal gezien mettertijd herstelt, maar in zeldzame gevallen blijvend is. De belangrijkste symptomen van schade aan de nervus vagus zijn heesheid of andere veranderingen aan de stem, ademhaling of het slikken omdat sommige zenuwen die naar de keelspieren gaan van de nervus vagus afkomstig zijn. In zeldzame gevallen worden tijdens de ingreep voor de plaatsing van het apparaat andere spieren, bloedvaten of weefsel in die omgeving beschadigd. Infecties kunnen zich ook voordoen na de plaatsing van het apparaat. Deze kunnen gewoonlijk behandeld worden met antibiotica maar in sommige zeldzame gevallen moet het apparaat verwijderd worden. In zeldzame gevallen, kan er zich ook, wanneer het apparaat wordt gecontroleerd op het ogenblik van de inplanting, een aanzienlijke vertraging van het hartritme voordoen. Dit wordt op de voet gecontroleerd en zo nodig behandeld.

Chirurgische verwijdering van het apparaat

Aan het einde van de studie kan het apparaat blijven zitten en gedeactiveerd worden zodat het geen elektrische stimulatie meer levert. Het is ook mogelijk dat het apparaat verwijderd moet worden als het ontstoken geraakt en de ontsteking niet reageert op antibiotica, of als het apparaat slecht functioneert op een wijze die voor de proefpersoon gevaarlijk kan zijn. De hierboven weergegeven verwikkelingen die zich kunnen voordoen bij de chirurgische implantatie, kunnen zich ook voordien tijdens de verwijdering. Aangezien de vorming van littekenweefsel rond de onderdelen van het apparaat tijd nodig heeft, is er een groter risico op verwikkelingen tijdens de verwijdering van het apparaat, dan tijdens de implantatie.

De meest voorkomende gedocumenteerde bijwerkingen bij patiënten die het apparaat lieten implanten voor behandeling van epilepsie of depressie zijn symptomen van de keel zoals heesheid, verandering van stem, keelpijn en moeilijkheden bij het slikken alsook kortademigheid, misselijkheid en indigestie. Bij deze patiënten kwamen deze symptomen meestal enkel voor als het apparaat daadwerkelijk elektrische stimulatie leverde.

Andere niet zo vaak voorkomende bijwerkingen zijn:

- * vertraging of wijziging van het hartritme,
- * vorming van littekenweefsel of infecties van weefsel rond het ingeplante apparaat,
- * achteruitgang van bepaalde long- en ademhalingsaandoeningen zoals astma, chronische obstructieve longziekten en slaapapneu bij patiënten die reeds leden aan deze aandoeningen op het ogenblik dat het apparaat werd ingeplant.
- * Het apparaat zelf kan van plaats veranderen na de ingreep en dit kan de nervus vagus, andere zenuwen, bloedvaten of andere structuren van het lichaam beschadigen.
- * Het apparaat of elk onderdeel ervan kan stuk gaan en dus niet de juiste stimulatie leveren

Contactpersonen

Publiek

Setpoint Medical

222 Berkeley Street, 20th Floor,
Boston, MA 02116
US

Wetenschappelijk

Setpoint Medical

222 Berkeley Street, 20th Floor,
Boston, MA 02116
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)

Reumatoïde artritis met begin op volwassen leeftijd voor een duur van ten minste zes maanden volgens de criteria van de ACR/EULAR-classificatie van 2010

Mannelijke of vrouwelijke patiënten, van 18 tot en met 75 jaar

Functionele status I, II of III volgens de herziene ACR-classificatiecriteria van 1991

Patiënten moeten actief lijden aan de ziekte als gedefinieerd door ten minste 4 actief pijnlijke of gezwollen gewrichten en een CRP van meer dan 1,5 mg/dL, ondanks een behandeling met methotrexaat van minstens 3 maanden aan een dosis van 25 mg orale inname per week.

Patiënten zijn mogelijk voorheen behandeld met TNF-antagonisten maar gebrek aan succes mag enkel te wijten zijn aan onvoldoende veiligheid, intolerantie voor bijwerkingen, of de ontwikkeling van antilichamen (d.i. secundaire mislukking) en zeker niet omwille van gebrek aan werkzaamheid (geen respons op 16 weken). Deze patiënten moeten een geneesmiddelvrije periode van minstens 6 weken doorlopen na behandeling met etanercept, en minstens 12 weken voor infliximab, adalimumab, golimumab of certolizumab pegol voorafgaand aan de deelname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Onbekwaamheid om geïnformeerde toestemming te geven
- * Aanzienlijke psychiatrische aandoening of druggebruik
- * Voorgeschiedenis van unilaterale of bilaterale vagotomie

- * Voorgeschiedenis van recurrenente vasovagale syncopes
- * Gekende obstructieve slaapapneu
- * Bekende voorgeschiedenis van hartritmestoornissen, AV-blok > eerste graad, of andere hartgeleidingstoornissen dan geïsoleerd rechterbundeltakblok of geïsoleerd linker anteriourfascikelblok
- * Significante faryngeale stoornis of moeilijkheden bij het slikken
- * Bestaande klinische significante stembandschade of heesheid
- * Reeds ingeplante elektrische actieve medische apparaten (zoals een pacemaker, automatische implanteerbare cardioverter-defibrillatoren)
- * Niet door medicatie gecontroleerde astma of chronische obstructieve longaandoeningen of elke andere aandoening die klinisch significante dyspneu veroorzaakt op het ogenblik van de screening
- * Een actieve maagzweer
- * Intra-articulaire of parenterale corticosteroïde-behandeling minder dan drie maanden voorafgaand aan de deelname
- * Een experimenteel smallmoleculegeneesmiddel binnen een periode van 30 dagen voorafgaand aan de deelname, of eender welk experimenteel monoclonal antilichaam of experimentele oplosbare receptor binnen een periode van 3 maanden voorafgaand aan de deelname

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 06-10-2011

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Cyberonics VNS system

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

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
CCMO	NL35732.018.11