

Een sequentieel tweefase-, multicenter-, gerandomiseerd onderzoek teneinde de dosisselectie te optimaliseren en de veiligheid na behandeling met het Holaira*-longdenervatiesysteem te evalueren bij patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte [COPD]

Gepubliceerd: 06-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Fase A: De veiligheid en de haalbaarheid van het Holaira-systeem bij twee energieniveaus evalueren teneinde de optimale energiedosis van deze twee te bepalen. Fase 2: De veiligheids- en haalbaarheidsuitkomsten tussen het Holaira-systeem en een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44168

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AIRFLOW

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

chronische bronchitis, COPD

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Holaira, Inc.

Overige ondersteuning: Door industrie zie hieronder (Holaira;Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bronchoscopie, COPD, nervus Vagus, RF-ablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase A: Percentage bronchoscopische luchtwegeffecten die gedurende een periode van 3 maanden een therapeutische interventie vereisen.

Fase 2: Percentage ongewenste respiratoire voorvallen tussen 3 en 6,5 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering in:

- * Spirometrieparameters (FEV1, FVC, FEV1/FVC)
- * Plethysmografieparameters (bijv. Raw, sGaw, TLC, IC enz.)
- * Inspanningstest: fietsergometrie en zesminutenlooptest (6MWT)
- * Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (SGRQ-C, CAT, EQ-5D)
- * Beoordeling CT-thorax

- * Aantal ongewenste voorvallen gedurende 3 jaar
- * Acut succes van procedure

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met COPD die gekenmerkt worden door chronische bronchitis zijn als gevolg van kortademigheid, sputumproductie en exacerbaties aanzienlijk tot ernstig beperkt in al hun dagelijkse activiteiten. De huidige therapeutische opties als stoppen met roken, optimale medicatie, goede voeding, longrevalidatie en zuurstof zijn niet effectief genoeg en alternatieve behandelingen zijn niet voorhanden. De toegenomen sputumproductie en spiertonus in de luchtwegen van patiënten met COPD 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 QOL. Zo zorgt het medicijn tiotropium op het piekmoment voor een 25% verbetering van de FEV1 en voor een constante verbetering van ongeveer 9% bij patiënten met COPD die een FEV1 <65% van de voorspelde waarde hebben. 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-lobectomie 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 chronische bronchitis, die reversibel zijn gebleken op anticholinergica, 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 patienten met COPD met gebruik van het Holaira-systeem aangetoond. In deze onderzoeken zijn twee afzonderlijke energiedoses gebruikt. Met de lagere dosis is een ondergrens van werkzaamheid vastgesteld. Verder klinisch onderzoek is wenselijk om de veiligheid en

prestaties bij een optimaal energieniveau te bepalen.

Doel van het onderzoek

Fase A: De veiligheid en de haalbaarheid van het Holaira-systeem bij twee energieniveaus evalueren teneinde de optimale energiedosis van deze twee te bepalen.

Fase 2: De veiligheids- en haalbaarheidsuitkomsten tussen het Holaira-systeem en een placebocontrolegroep vergelijken bij gebruik van de optimale energiedosis.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, sequentieel, tweefase-, multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind (zowel proefpersonen als follow-up team) veiligheids- en haalbaarheidsonderzoek met deblinding bij het follow-up interval na 6 maanden. Het doel van fase A is de vergelijking van twee energiedoses en de selectie van de optimale energiedosis van deze twee voor gebruik in fase 2. Het doel van fase 2 is de vergelijking van de optimale energiedosis met een placebocontrole. Alle proefpersonen worden minimaal 3 jaar gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Targeted lung denervation (TLD) door middel van radiofrequente energie uitgevoerd middels een bronchoscopie waarbij gebruik wordt gemaakt van het Holaira-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 dag stabiel is. Maar nogmaals, bovenstaande is nog niet bekend. Er kan ook geen effect optreden. Het beoogde profijt van het gebruik van het Holaira-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

Holaira, Inc.

3750 Annapolis Lane Suite 105
Minnesota 55447 Plymouth
US

Wetenschappelijk

Holaira, Inc.

3750 Annapolis Lane Suite 105
Minnesota 55447 Plymouth
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. Diagnose van COPD met FEV1 30% tot 60% en FEV1/FVC < 70% (na toediening van luchtwegverwijder).
2. mMRC >2 of CAT score > 10 tijdens de inclusie
3. Positieve relatieve verandering in FEV1 en/of FVC van > 12% en > 200 ml na toediening van ipratropiumbromide tijdens reversibiliteitstests (alleen fase A).
4. Patiënt is 40 jaar of ouder en jonger of 75 jaar op het tijdstip van toestemming.
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bij de screening een negatieve zwangerschapstest (serum of urine) hebben en er ermee akkoord gaan niet zwanger te

worden voor de duur van het onderzoek.

6. Rookgeschiedenis van minstens 10 pakjaren.

7. Heeft minstens 2 maanden vóór de toestemming niet gerookt en gaat ermee akkoord niet te roken voor de duur van het onderzoek (Opmerking: negatieve nicotinetest vereist, tenzij proefpersoon momenteel rookontwenningmiddelen, zoals pleisters, kauwgom enz., gebruikt.)

8. Heeft deelgenomen aan een longrevalidatieprogramma en/of bevestigt dat hij/zij in de afgelopen 12 maanden onder professionele begeleiding aan regelmatige lichaamsbeweging heeft gedaan (of geprobeerd heeft dat te doen) en gaat ermee akkoord aan regelmatige lichaamsbeweging te blijven doen (of er opnieuw aan te doen) voor de duur van het onderzoek.

9. Actuele vaccinatie tegen influenza en/of pneumokokken in overeenstemming met lokale aanbevelingen en/of beleidsregels.

10. Patiënt is een kandidaat voor bronchoscopie naar mening van de arts of volgens de richtlijnen van het ziekenhuis.

11. De patiënt is bereid en in staat en stemt ermee in alle door het protocol vereiste baseline- en follow-up-testevaluaties af te maken, inclusief bepaalde medicijnen (bijv. tiotropiumbromidecapsules) in te nemen of zich ervan te onthouden.

12. Patiënt heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven door middel van een formulier dat door de medisch-ethische toetsingscommissie (NL) of het ethisch comité (BE) is bestudeerd en goedgekeurd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. < 6 weken (vanaf het begin van de tests) na verbetering van een COPD-exacerbatie of actieve infectie van de lagere ademhalingswegen (bijv. pneumonie). (Opmerking: de aanvang van de tests kan worden uitgesteld om aan dit criterium te voldoen.)

2. Geschiedenis van terugkerende infecties van de ademhalingswegen (meer dan 2 ziekenhuisopnamen binnen 1 jaar van inschrijving).

3. Eerdere long of borstkasoperatie (Bijv. longtransplantatie, LVRS, BLVR, plaatsing van metalen stents coils, ventielen, mediane sternotomie, bullectomie, segmentectomie of lobectomie etc).

4. Gedocumenteerde geschiedenis van astma (aanvang vastgesteld bij < 30 jaar), cystische fibrose, tuberculose, disfunctie van de stembanden, syndroom van Churg-Strauss, allergische bronchopulmonale aspergillose, ernstige interstitiële longziekte of actieve tuberculose.

5. Bestaande diagnose van pulmonale hypertensie, gedefinieerd als een constante verhoging van de gemiddelde druk in de longslagader groter dan of gelijk aan 25 mm Hg in rust, als gemeten met behulp van rechter hartkatheterisatie of geschat met behulp van echocardiogram (groter dan 40 mm Hg).

6. Pulmonale nodule waarvoor follow-up of interventie is vereist, tenzij de nodule benigne is bevonden.

7. Onvermogen om de inspanningstest uit te voeren zonder lichamelijke hulp. (Opmerking: normale loophulpmiddelen (stok, rollator enz.) toegestaan.)

8. Maligniteit die met bestraling of chemotherapie is behandeld in de afgelopen 2 jaar.

9. Geen 'cardiac clearance': gedefinieerd als myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, ecg met tekenen van levensbedreigende hartritmestoornissen of acute ischemie, bestaand gedocumenteerd bewijs van congestief hartfalen met LVEF < 45%, stadium C of D (ACC/AHA) of klasse III of IV (NYHA), of andere eerdere of huidige cardiale bevindingen waardoor de patiënt geen acceptabele kandidaat is voor een bronchoscopische procedure met gebruik van algemene verdoving.
10. Bij de patiënt is een elektronisch hulpmiddel geïmplant.
11. Patiënt heeft een PaO₂ * 7,3 kPa (60 mm Hg) en/of een PaCO₂ > 8,0 kPa (55 mm Hg) bij kamerlucht.
12. Ongecontroleerde diabetes blijkt een HbA1C > 7%.
13. Bekende coagulopathie.
14. Bekende overgevoeligheid voor anticholinerge medicijnen of bestanddelen.
15. Bekende allergie voor medicijnen die vereist zijn voor bronchoscope of algemene verdoving (zoals lidocaïne, atropine, propofol, sevofluraan enz.) die niet medisch kan worden beheerst.
16. De onderzoeker oordeelt dat de patiënt niet in staat is om 7 dagen vóór het onderzoek op te houden met het innemen van bloedverdunnende medicijnen (met uitzondering van aspirine) en om het innemen pas te hervatten 7 dagen na de onderzoeksprocedure.
17. Dagelijks gebruik van > 10 mg prednison of equivalent op het moment van de inschrijving.
18. Gedocumenteerde geschiedenis van onbehandelde ernstige obstructieve slaapapneu (apneu-hypopneu index > 30/h).
19. Body-mass index < 18 of > 33 man/34 vrouw
20. De patiënt heeft een ziekte of aandoening die de voltooiing van dit onderzoek in de weg kan staan (bijv. levensverwachting < 3 jaar).
21. Patiënt is momenteel ingeschreven in een ander klinisch onderzoek waarvan de follow-up nog niet is afgerond.
22. CT-thorax toont bronchusanatomie die niet volledig met de beschikbare kathettermaten kan worden behandeld, aanwezigheid van ernstig emfyseem (volgens het centrale CT-laboratorium) of ontdekking van een massa die behandeling vereist.
23. Naar het oordeel van de behandelende onderzoeker is het gebruik van het Holaira-systeem technisch niet haalbaar wegens de anatomie van de patiënt of andere klinische bevindingen.
24. Eerdere diagnose van een tekort aan alfa 1-antitrypsine (gedefinieerd als < 0.8 g/l) (alleen fase A).
25. Klinisch relevante bronchiëctasieën.
26. Patienten die chirurgische procedures hebben ondergaan aan maag, esophagus of pancreas (Esophagectomy, Gastrostomy, Gastrectomy, Bariatric surgery, fundoplication, vagotomy, etc.).
27. Patienten met een GSCI score * 18 voor de behandeling.
28. Recent (<3 maanden geleden) gebruik van verdovende middelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-08-2014
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-05-2018
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02058459

NL48849.042.14