

Journal Club

ATS/ESICM/SCCM ARDSガイドライン

2017/06/13

東京ベイ・浦安市川医療センター
鶴木 友都

今回のガイドライン

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Eddy Fan, Lorenzo Del Sorbo, Ewan C. Goligher, Carol L. Hodgson, Laveena Munshi, Allan J. Walkey, Neill K. J. Adhikari, Marcelo B. P. Amato, Richard Branson, Roy G. Brower, Niall D. Ferguson, Ognjen Gajic, Luciano Gattinoni, Dean Hess, Jordi Mancebo, Maureen O. Meade, Daniel F. McAuley, Antonio Pesenti, V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, Eileen Rubin, Maureen Seckel, Arthur S. Slutsky, Daniel Talmor, B. Taylor Thompson, Hannah Wunsch, Elizabeth Uleryk, Jan Brozek, and Laurent J. Brochard; on behalf of the American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE (ESICM), AND SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE (SCCM) WAS APPROVED BY THE ATS, ESICM, AND SCCM, MARCH 2017

Introduction

ARDSはCommonであり、相当な罹患率と関係しており、しばしば致死的であるため、公衆衛生上の重大な問題である

にもかかわらず、限られた治療オプションしかなく、人工呼吸器管理がその補助的治療の要となっている

Introduction

人工呼吸管理は肺障害を起こしうる（VILI）

少しでもVILIを緩和できるような換気戦略や
補助的な処置の研究が行われている

ARDSはしばしば見落とされ、処置がなされ
ていないことがある

このガイドラインの目的

ARDS患者の換気戦略や関連した処置に関するエビデンスを分析し、これらの処置に基づいた治療の推奨を提示すること

このガイドラインの要旨①

Strong Recommendation

- ① 4–8ml/kg の低換気量、プラトー圧
≤30cmH₂Oの低吸気圧で人工呼吸器管理
を行う (moderate quality)
- ② 重症ARDS患者は、12時間以上/日の
腹臥位で管理する (moderate-high quality)

Strong Recommendation

- ① 中等症から重症のARDS患者においても、
高頻度振動換気のルーチン使用は控える
(moderate-high quality)

このガイドラインの要旨②

Conditional (条件次第)

- ① 中等症から重症のARDS患者において、
高PEEP管理を行う(moderate quality)
- ② 中等症から重症のARDS患者において、
Recruitment maneuverを行う(Low-moderate quality)

未確定

重症ARDS患者におけるECMO使用に対する
確実な推奨を出すためにはさらなるエビデンスが必要

ガイドライン作成の流れ



- ・委員会構成（2013年～）
- ・機密性合意とCOIマネジメント
- ・臨床疑問（CQ）の制定
- ・文献検索
- ・エビデンスの分析
- ・推奨の作成

委員会の構成員

- 臨床疫学者 (Clinical epidemiologist)
- 臨床試験者 (Clinical trialist)
- 生理学者 (physiologist)
- 方法論学者 (methodologist)
- ARDSからの生存者
- これらの構成員はATS、ESICM、SCCMを代表している

文献検索

- AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) checklist を用いた
- システマティックレビューの最も古いものから、2016年8月までの文献を検索

具体的には下記を検索した

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Registry of Controlled Trials
- OvidSP
- EBSCOHost
- Thomson Reuters

Grade approach

- EvidenceのまとめはGRADE approachに従った
以下を考慮した
 - Evidenceの質
 - 介入による利点・欠点のバランス
 - 患者の価値観や好みの想定
 - 処置に関係する者(stakeholders)の忍容性
 - 臨床的な実現可能性

- Gradeを下げる要因
研究の限界 (Risk of Bias)
非一貫性
非直接性
不正確さ
出版バイアス
- Gradeを上げる要因
効果の程度 (関連性)
交絡因子のための過小評価
容量勾配反応

推奨

- Strong → “We recommend ~.”
- Conditional → “We suggest ~.”

Confidence in effect

High – Moderate – Low – Very Low

Clinical Questions

「ARDSの患者は低換気・低吸気圧を用いた人工呼吸器管理を受けるべきか？」

「ARDSの患者は腹臥位で管理するべきか？」

「ARDSの患者に高頻度振動換気を行うべき？」

「ARDSの患者は高PEEPで管理するべきか？」

「ARDSの患者にリクルートメント・マニューバー(RM)を行うべきか？」

「ARDSの患者にECMO管理を行うべきか？」

Question 1

「ARDSの患者は低換気・低吸気圧を用いた
人工呼吸器管理を受けるべきか？」



Strong Recommendation

4–8ml/kg の低換気量、プロト一圧 $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$
の低吸気圧で人工呼吸器管理を行う

(moderate quality)

9つのRCT (1629 名の患者)

LTV群

1回換気量4–8ml/kg PBW

+

プラトー圧≤30mmH₂O

Usual群

1回換気量10–15ml/kg

死亡率 (RR : 0.87、95% CI:0.70–1.08) 、
圧外傷、無人工呼吸器期間に有意差なし

どうしてStrong
Recommendation??

最初の結果はHigh PEEPと組み合わせた2つの研究を除いた7つのRCTを解析したもの

LTV+High PEEPと通常治療を比較した2つのRCTも含めた9つのRCTを解析

死亡率に有意差有り

(RR:0.80、95% CI : 0.66–0.98)

さらにLTV+High PEEP群とLTVのみ群を比較

死亡率に明らかな有意差有り

(RR:0.58、95% CI : 0.41–0.82)

Strong Recommendation

4–8ml/kg の低換気量、プラトー圧 $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$
の低吸気圧で人工呼吸器管理を行う

(moderate quality)

Future research opportunities

- ARDS患者における自発呼吸の利益と害についてはまだよくわかつていない
- 自発呼吸は、酸素化を改善し、より均一な換気が行え、鎮静の必要量を下げ、人工呼吸器関連横隔膜機能不全のリスクを下げる可能性がある

Curr Opin Anaesthesiol 2012;25:148–155.

- しかし、早期の重症ARDS患者において、自発呼吸を制限することは、VILIのリスクを下げ、死亡率を低下させるとの報告もある

Yoshida T, et al. Crit Care Med 2012;40:1578–1585.

Yoshida T, et al. Crit Care Med 2013;41:536–545.

Papazian L, et al. N Engl J Med 2010;363:1107–1116.

Future research opportunities

- 観察研究では、TVやプラトー圧をより下げた方が死亡率を改善することが示されているものの、それを確かめる前向きRCTが必要である

Needham DM, et al. BMJ 2012;344:e2124.

Hager DN, et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1241–1245.

- 最近では、RCTの個別データを用いた解析により、driving pressure (プラトー圧－PEEP) が、TVやプラトー圧よりも予後規定因子であったという報告があり、こちらも前向きに確かめられる必要がある

Amato MBP, et al. N Engl J Med 2015;372:747–755.

CQ3

成人ARDS患者において人工呼吸を実施する際、一回換気量を低く設定するべきか

推奨

成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、一回換気量を 6～8mL/kg（予測体重）に設定することを推奨する
(GRADE 1 B, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確信性「中」)

付帯事項

- ・一回換気量の計算に関しては、実測体重ではなく、身長から計算される予測体重を用いる[男性： $50 + 0.91(\text{身長(cm)} - 152.4)$ 、女性： $45.5 + 0.91(\text{身長(cm)} - 152.4)$]。
- ・10mL/kg 以下の低容量一回換気量が有益であると考えるが、実際にどの程度の換気量が最も良いのかは明らかでない。本 CQ で採用された RCT では低容量一回換気群は約 6.2～7.6mL/kg 程度で換気されていたため、一回換気量としては 6～8mL/kg(予測体重)を推奨する。過大な自発呼吸により目標値と実測値に差異が生じることもあり、注意を要する。駆動圧・経肺圧などを考慮した一回換気量の設定も考慮される。

CQ4

成人ARDS患者において人工呼吸を実施する際, プラトー圧をどう設定すればよいか

推奨

成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際, プラトー圧は $30\text{cmH}_2\text{O}$ 以下となるように設定することを提案する
(GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」)

付帯事項

最適なプラトー圧は不明であり今後の検討を要する.

当院での方針

- 1回換気量とプラトー圧については当然守られるべきである
- 本ガイドラインでは、筋弛緩薬の記載についてではなく、自発呼吸の弊害についてはまだわからないというスタンス
- 当院では、重症ARDS患者 ($P/F < 150$)においては、経肺圧の観点から、自発呼吸が強くTVを制限できない場合、筋弛緩薬を使用する

Question 2

「ARDSの患者は腹臥位で管理するべきか？」



Strong Recommendation

重症ARDS患者は、12時間以上/日の
腹臥位で管理する

(moderate-high quality)

8つのRCT (2129名の患者)

仰臥位と腹臥位で死亡率に差はない！
(RR : 0.84、95% CI : 0.68–1.04)

どうしてStrong
Recommendation??

Prespecified subgroup analysis

腹臥位の時間



12時間以上の仰臥位
で死亡率が改善

5つのRCT(1002名)
(RR:0.84、95% CI:0.68–1.04)

LTV換気

ARDSの重症度



中等症～重症ARDS
で死亡率が改善

5つのRCT(1006名)
(RR:0.74、95% CI:0.54–0.99)

腹臥位の合併症

気管チューブの閉塞

3つのRCT(1594名)
(RR:1.76、95% CI:1.24–2.50)

褥瘡

3つのRCT(1109名)
(RR:1.22、95% CI:1.06–1.41)

不慣れな施設では有害事象のリスクが
上がる可能性あり

話し合い

- サブグループ解析であること、単一施設の影響が大きいこと、有害事象もあること、鎮静薬使用の増加、体動の制限もあることから一部委員は Strong Recommendationにすることに反対した
- しかし、死亡率の改善という優れた結果と褥瘡や気管チューブ閉塞といった軽度の合併症のバランスを考慮し、Strong recommendationとした
- 中等症ARDSに関しては、利点・欠点のバランスから 推奨より外された

Strong Recommendation

**重症ARDS患者は、12時間以上/日の
腹臥位で管理する**

(moderate-high quality)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of MEDICINE*

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 6, 2013

VOL. 368 NO. 23

Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Claude Guérin, M.D., Ph.D., Jean Reignier, M.D., Ph.D., Jean-Christophe Richard, M.D., Ph.D., Pascal Beuret, M.D.,
Arnaud Gacouin, M.D., Thierry Boulain, M.D., Emmanuelle Mercier, M.D., Michel Badet, M.D.,
Alain Mercat, M.D., Ph.D., Olivier Baudin, M.D., Marc Clavel, M.D., Delphine Chatellier, M.D., Samir Jaber, M.D., Ph.D.,
Sylvène Rosselli, M.D., Jordi Mancebo, M.D., Ph.D., Michel Sirodot, M.D., Gilles Hilbert, M.D., Ph.D.,
Christian Bengler, M.D., Jack Richecoeur, M.D., Marc Gainnier, M.D., Ph.D., Frédérique Bayle, M.D.,
Gael Bourdin, M.D., Véronique Leray, M.D., Raphaele Girard, M.D., Loredana Baboi, Ph.D., and Louis Ayzac, M.D.,
for the PROSEVA Study Group*

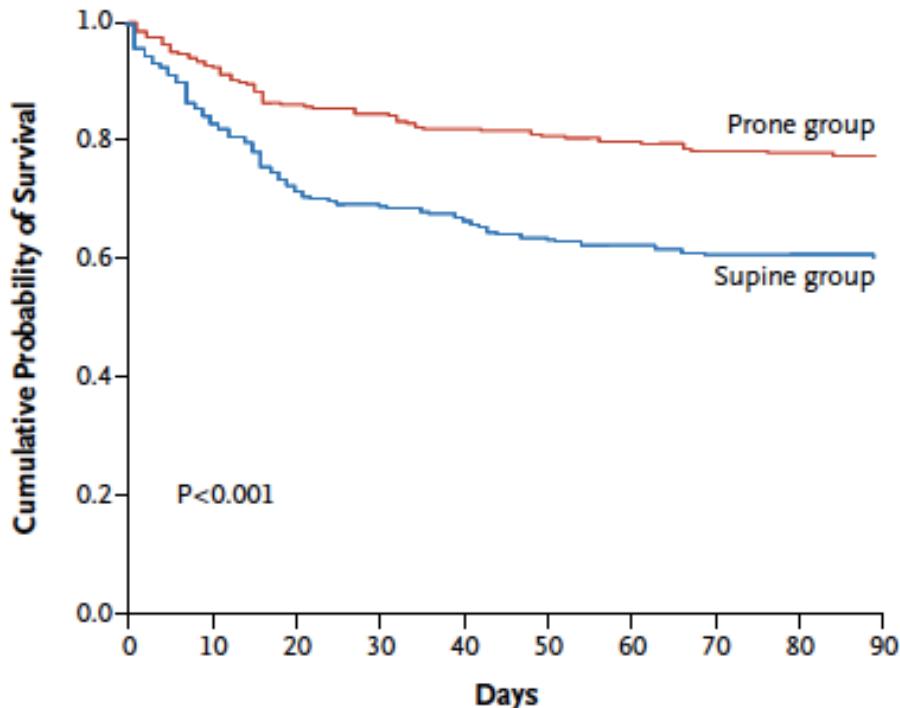
**PROSEVA trial
PaO₂/FiO₂≤150の重症ARDS**

N Engl J Med 2013;368:2159-68.

Low tidal strategy+筋弛緩

+

1日16時間以上の腹臥位療法



28日死亡率

腹臥位

16.0%

仰臥位

32.8%

No. at Risk

Prone group	237	202	191	186	182
Supine group	229	163	150	139	136

N Engl J Med 2013;368:2159-68.

CQ7

成人ARDS患者において、 腹臥位管理を行うべきか

推 奨

成人 ARDS 患者（特に中等症・重症例）において、腹臥位管理を施行することを提案する
(GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「低」)

付帯事項

実施には複数名の熟練したスタッフが必要である。十分なスタッフが確保できる時間帯のみの短時間の腹臥位管理では、十分な効果が得られない可能性があり、実施に際しては自施設の実情を確認する必要がある。

当院での方針

- ・当院では、医師、看護師、理学療法士で、腹臥位ワーキンググループを立ち上げ、腹臥位療法を導入した
- ・PROSEVA trialのプロトコールに準拠し、重症ARDS患者 ($P/F < 150$) に対しては、積極的に長時間の腹臥位療法を行っていく

Question 3

「ARDSの患者に高頻度振動換気を行うべき？」



Strong Recommendation

中等症から重症のARDS患者においても、
高頻度振動換気のルーチン使用は控える

(moderate-high quality)

6つのRCT (1715名の患者)

高頻度振動換気は死亡率を改善しない！
(RR:1.14、95% CI:0.88–1.48)

**24時間後の酸素化に
有意差なし**

5つのRCT(1583名)
(10mmHg高い、95% CI:
-16~27mmHg)

**24時間後のCO₂分圧に
有意差なし**

5つのRCT(1591名)
(1mmHg高い、95% CI: -3~
5mmHg)

圧損傷に有意差なし

2つのRCT(673名)
(RR:1.15、95% CI:0.61–2.17)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2013

VOL. 368 NO. 9

High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome

HFOV群
273名

LTV+High PEEP群
275名



入院中死亡率が有意に上昇した

47% v.s. 35%

(RR:1.33、95% CI:1.09–1.64)

Strong Recommendation

中等症から重症のARDS患者においても、
高頻度振動換気のルーチン使用は控える

(moderate-high quality)

CQ8

成人ARDS患者において、 高頻度振動換気(HFO)を行うべきか

推奨

成人 ARDS 患者において、高頻度振動換気 (HFO) を行わないことを提案する
(GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「低」)

付帯事項

本推奨はあくまで成人に対する HFO の適応に関するものである。成人に対する HFO は一般的に浸透しているとは言えず、設定および合併症管理方法に長けていない施設においては有害性が高い可能性があると考えられるが、設定および合併症管理に長けている施設においては合併症が少ない可能性があり、考慮に価するかもしれない。

Question 4

「ARDSの患者は高PEEPで管理するべきか？」



Conditional (条件次第)

中等症から重症のARDS患者において、
高PEEP管理を行う (moderate quality)

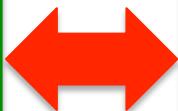
背景：高PEEP管理の功罪

メリット

肺胞リクルートメント
肺への緊張の軽減
無気肺損傷を防ぐ

デメリット

呼気終末の肺胞の進展過剰
肺内シャントの増加
死腔の増加
肺血管抵抗の上昇



適切なPEEP Levelはわかっていない

8つのRCT (2728名の患者)

Lower PEEP群でLTVをしていない2つを除外した6つのRCTでのPrimary Analysis

High PEEPは死亡率を改善しない

6つのRCT(2580名)
(RR:0.91、95% CI:0.80–1.03)

酸素化(P/F)は上昇する

6つのRCT(2580名)
(61mmHg高い、95% CI:46–77mmHg)

Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome

Systematic Review and Meta-analysis

JAMA. 2010;303(9):865-873

3つの大規模RCTのIPDMA

Higher PEEP群
1136名

Lower PEEP群
1163名



院内死亡率に有意差なし
32.9% v.s. 35.2%
(RR:0.94、95% CI:0.86–1.04)

Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome

Systematic Review and Meta-analysis

JAMA. 2010;303(9):865-873

P/F \leq 200に限ると

院内死亡率に有意差あり

34.1% v.s. 39.1%

(RR:0.90、95% CI:0.81–1.00)

IPDMAは従来のメタアナリシスより有用
→本研究を重視し、Recommendationを作成

3つのRCTの詳細

	ALVEOLI 2004	LOVS 2008	ExPress 2008
対象患者	P/F≤300 273 vs 276	P/F≤250 508 vs 475	P/F≤300 382 vs 385
介入	FiO2によって決められるhigh PEEP	FiO2によって決められるhigh PEEP プラトー圧≤40	プラトー圧が28~30になるような最大PEEP
比較	FiO2によって決められるlow PEEP	FiO2によって決められるlow PEEP	酸素化の目標が達成される5~9のPEEP
介入初日のPEEP	8.9 vs 14.7 (p<0.01)	10.1 vs 15.6 (p<0.001)	7.1 vs 14.6 (p<0.001)
院内死亡率	24.9% vs 27.5% (p=0.48)	40.4% vs 36.4% (p=0.19)	39.0% vs 35.4% (p=0.31)
非人工呼吸器使用日数(28日間)	14.5日 vs 13.8日 (p=0.5)	10日 vs 10日 (p=0.92)	3日 vs 7日 (p=0.04)

Conditional (条件次第)

中等症から重症のARDS患者において、
高PEEP管理を行う (moderate quality)

CQ5

成人ARDS患者において人工呼吸を実施する際, PEEPをどう設定すればよいか

推奨

成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際, PEEP 値はプラトー圧が 30cmH₂O 以下となる範囲内および循環動態に影響を与えない範囲内で設定することを提案する (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確信性「中」)
また中等度以上の ARDS には高めの PEEP を用いることを提案する
(GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確信性「中」)

付帯事項

PEEP の上昇によってプラトー圧の上昇, 血圧の低下, 一回換気量の低下などが起こりうる。高めの PEEP を用いるときは各呼吸パラメーターおよび循環動態に十分に注意を払うべきである。

当院での方針

- ・ 当院でも、中等症以上のARDS患者に対して
　　platオーリー圧 $30\text{cmH}_2\text{O}$ 以下の範囲で高めの
　　PEEPを設定する
- ・ 当院では、食道内圧モニタリングを行って
　　おり、特に胸腔内圧が高い症例においては、
　　PEEPの設定の参考とする

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 13, 2008

VOL. 359 NO. 20

Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury

Daniel Talmor, M.D., M.P.H., Todd Sarge, M.D., Atul Malhotra, M.D., Carl R. O'Donnell, Sc.D., M.P.H.,
Ray Ritz, R.R.T., Alan Lisbon, M.D., Victor Novack, M.D., Ph.D., and Stephen H. Loring, M.D.

食道内圧ガイドによるPEEP設定

Esophageal-Pressure–Guided Group

FiO ₂	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0
P _{Exp}	0	0	2	2	4	4	6	6	8	8	10	10

Control Group

FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

Question 5

「ARDSの患者にリクルートメント・マニューバー(RM)を行うべきか？」



Conditional (条件次第)

中等症から重症のARDS患者において、
Recruitment maneuverを行う

(Low-moderate quality)

RMの利点・欠点

利点

肺内シャント↓
肺コンプライアンス↑

欠点

血行動態の乱れ
圧損傷

RMの方法に統一されたものはない
予後改善効果も不明

6つのRCT (1423名の患者)

- 5つはHigh PEEPとのCointervention
- それを除いた1つのRCTをまず解析

死亡率は改善する

どうしてStrong
Recommendation
じゃないの？

- 6つ合計

死亡率は改善する

6つのRCT(1423名)
(RR:0.81、95% CI:0.69–0.95)

Original article

Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial

XI Xiu-ming, JIANG Li, ZHU Bo and the RM group

- P : $\text{FiO}_2 = 1.0$, $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ で $\text{PaO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ の患者
I : PEEP 40cmH₂O 40秒間を8時間毎に 施行。最初の5日間or 5日以内でもWeaning基準を満たした時点で終了。
C : RMなし
O : ICU死亡率

RM群
ICU死亡率 32.7%

>
コントロール群
ICU死亡率 52.7%

但し28日死亡率、院内死亡率に有意差なし

以下の理由による

- low-moderate confidence in the small-moderate magnitude of effects on highly valued outcomes
- indirectness in the majority of included studies
- the low- moderate confidence that undesirable outcomes are modest and their avoidance is not highly valued.

Conditional (条件次第)

中等症から重症のARDS患者において、
Recruitment maneuverを行う

(Low-moderate quality)

Question 6

「ARDSの患者にECMO管理を行うべきか？」



未確定

重症ARDS患者におけるECMO使用に対する
確実な推奨を出すためにはさらなるエビデン
スが必要

Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial

Giles J Peek, Miranda Mugford, Ravindranath Tiruvoipati, Andrew Wilson, Elizabeth Allen, Mariamma M Thalanany, Clare L Hibbert, Ann Truesdale, Felicity Clemens, Nicola Cooper, Richard K Firmin, Diana Elbourne, for the CESAR trial collaboration

ECMO群
6ヶ月生存率（障害なし） 63%

>

コントロール群
6ヶ月生存率（障害なし） 47%

Limitation

- ①複合エンドポイントである
- ②ECMO群で24%がECMOが利用されていない
- ③コントロール群でLTVが標準化されていない
- ④ハイボリュームセンターへの移送というCointervention

**ECMOに関するRCTは1本のみ
大きなLimitation有り**



推奨を出すにはエビデンス不十分

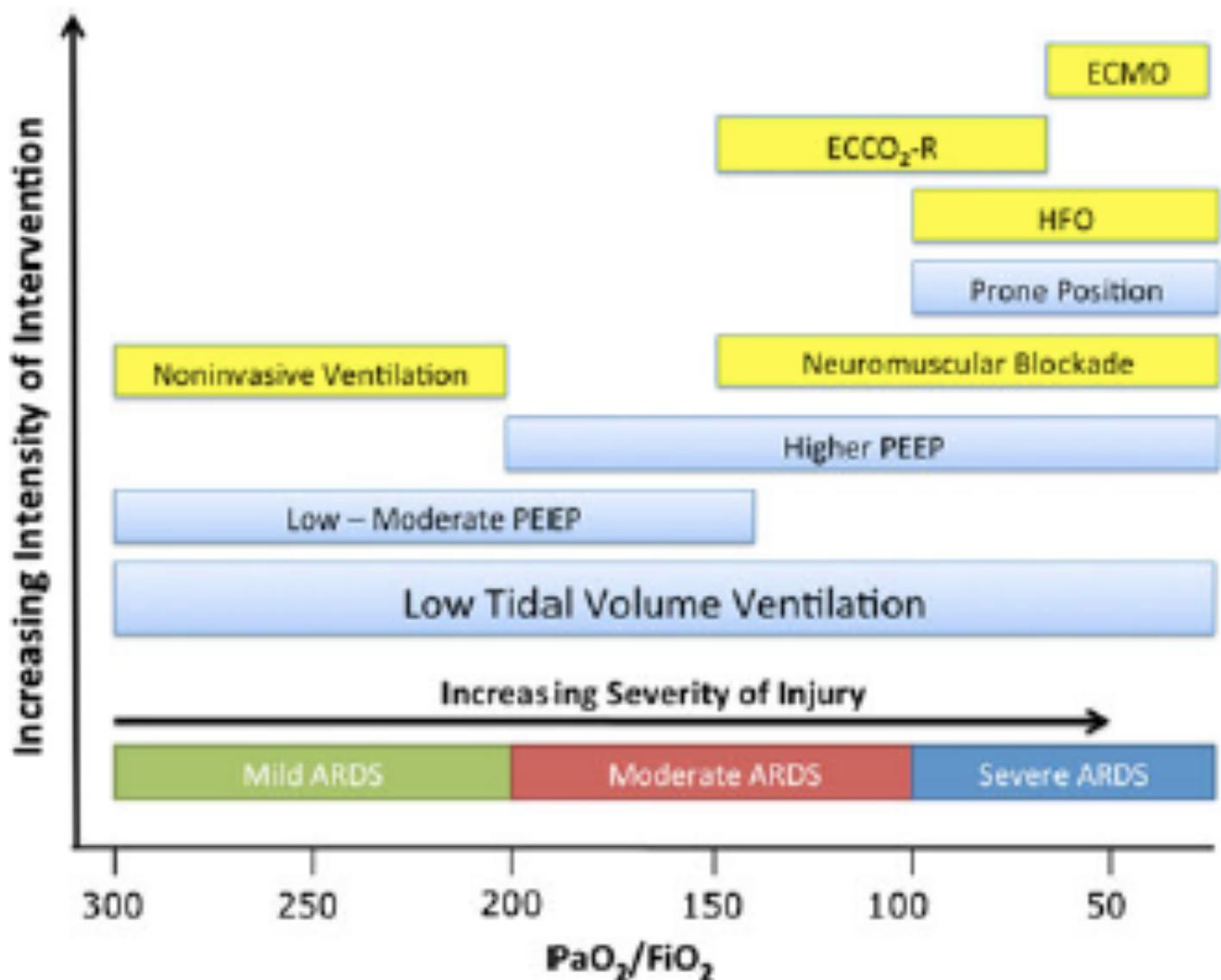


**ECMOを用いる前に、エビデンスに
に基づいた肺保護換気と早期からの
原疾患への介入を行うべき**

日本のガイドラインとの比較

今回のガイドライン		日本のがいドライン
1回換気量	4 – 8 ml/kg	6– 8 ml/kg
プロト一圧	$\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$	$\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$
筋弛緩薬	CQの設定なし	使用を提案
腹臥位	重症例で推奨 12時間以上	中～重症度で推奨 時間への言及なし
高頻度振動換気	ルーチンで推奨しない	行わないことを提案
高PEEP管理	中～重症で検討	中～重症で検討
RM	中～重症で検討	CQの設定なし
ECMO	さらなる研究が必要	CQの設定なし

重症度に応じた治療選択



現在進行中の注目すべきRCT

- 食道内圧を用いたPEEP設定は、予後を改善しうるか (EPVent 2 trial)

ClinicalTrials.gov NCT01681225

- 重症ARDSに対するECMO (EOLIA)

ClinicalTrials.gov NCT01470703

- ECCO₂Rを用いた超肺保護換気(4mL/kg) (SUPERNOVA trial) ClinicalTrials.gov NCT02282657

- ECCO₂Rを用いた超肺保護換気(3mL/kg) (REST trial) ClinicalTrials.gov NCT02654327