

De inflammatoire reactie van monocyten en neutrofielen op kristallen na lage dosis colchicine in patiënten met coronairlijden

Gepubliceerd: 25-05-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Meten van veranderingen in inflammatoire cytokine-afgifte van monocyten en neutrofielen, na stimulatie met MSU-kristallen, geïsoleerd van patiënten met chronische coronaire hartziekte vóór versus na behandeling met colchicine.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49134

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CrystaLo

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

coronairlijden, kransslagaderverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colchicine, coronairlijden, monocytten, neutrofielen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering in inflammatoire cytokine-afgifte van monocytten en neutrofielen, gestimuleerd met MSU-kristallen, geïsoleerd voor versus na behandeling met colchicine 0,5 mg gedurende één maand.

Secundaire uitkomstmaten

- De correlatie tussen veranderingen in hsCRP en verandering in cytokine afgifte van MSU-kristal gestimuleerde monocytten en neutrofielen na behandeling met colchicine 0.5mg gedurende één maand in vergelijking met placebo
- De veranderingen van RNA-expressie in CD14 -monocytten te beoordelen, geïsoleerd van patiënten met chronische coronaire hartziekte na 0,5 mg colchicine per dag gedurende één maand, vergeleken met placebo

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De progressie van atherosclerose bestaat uit door cholesterolkristallen veroorzaakte chronische inflammatie, waarbij nieuwe microscopische technieken cholesterolkristallen zijn onthuld in vroege stadia van atherosclerotische laesies. Deze cholesterolkristallen destabiliseren lysosomen na fagocytose door macrofagen, die ontstekingen initiëren via het nucleotidebindende, leucinerijke herhalings- en pyrinedomein bevattende 3 (NLRP3) inflammasoom. Colchicine is een oud medicijn dat de assemblage en polymerisatie van microtubuli blokkeert. Dit resulteert in remming van de activering van NLRP3-inflammasomen, mogelijk

door het effect op het transport van mitochondriën, wat de assemblage van NLRP3-inflammasomen blokkeert. Aangezien colchicine echter veel aanvullende cellulaire processen beïnvloedt, blijft het een uitdaging om vast te stellen welk aangetast proces het meest relevant is bij atherosclerose.

In vitro hebben een aantal onderzoeken het remmende effect van colchicine op de NLRP3-inflammasoom routes vastgesteld, waarbij pro-inflammatoire cytokinesecretie wordt gemeten, b.v. interleukine (IL) -1* van monocyten gestimuleerd met mononatriumuraatkristallen (MSU). In vivo studies bij patiënten met hart- en vaatziekten leveren wisselende resultaten op, maar lijken te suggereren dat colchicine de inflammatoire cytokine-afgifte tijdens een acuut myocardinfarct remt en de circulerende neutrofiele cytokines bij patiënten met chronische coronaire hartziekte vermindert.

Studies naar het effect van colchicine bij patiënten met chronische coronaire aandoeningen zijn nog schaarser, maar rapporteren een significante vermindering van het stroomafwaartse C-reactieve proteïne, terwijl cardiovasculaire gebeurtenissen worden verminderd en het lage dichtheid plaquevolume op coronaire computertomografie-angiografie wordt verminderd.

In deze studie veronderstellen we dat deze reductie wordt veroorzaakt door een geremde respons van monocyten en neutrofielen op kristallen die aanwezig zijn in atherosclerotische laesies, mogelijk o.b.v. colchicine geïnduceerde remming van het NLRP3-inflammasoom.

Doel van het onderzoek

Metten van veranderingen in inflammatoire cytokine-afgifte van monocyten en neutrofielen, na stimulatie met MSU-kristallen, geïsoleerd van patiënten met chronische coronaire hartziekte vóór versus na behandeling met colchicine.

Onderzoeksopzet

Dit is een mono center interventiestudie met een crossover-ontwerp, waarbij colchicine gedurende een maand wordt toegevoegd aan de gebruikelijke medische therapie, met een placebo controlegroep, waarna cross-over volgt

Onderzoeksproduct en/of interventie

Colchicine 1x daags 0.5mg per os gedurende 1 maand

Inschatting van belasting en risico

De last en het risico om deel te nemen aan dit onderzoek zijn naar schatting laag. De studie vereist 5 studiebezoeken verdeeld over 2,5-3 maanden. De maximale bloedafname inclusief klinische laboratoriumbeoordeling zal in totaal 181 ml bedragen.

Colchicine is een geregistreerd medicijn voor een andere indicatie, jicht, en wordt al tientallen jaren beschreven in dezelfde doseringen als in deze studie

om jicht te voorkomen. Bovendien, om colchicine toxiciteit verder te vermijden, excluderen we patiënten met verminderde nierfuncties of het gebruik van CYP3A4- of P-glycoproteïne-remmers. Zodoende verwachten we geen bijwerkingen behalve de gebruikelijke milde gastro-intestinale klachten (buikpijn/misselijkheid/braken/diarree), die na staken colchicine snel in remissie gaan.

In dit protocol wordt geen gestructureerde risicoanalyse, inclusief werkingsmechanisme, farmacokinetische overwegingen en effectbehandeling beschreven, aangezien colchicine een geregistreerd product is.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

Patiënten komen in aanmerking voor deelname indien ze:

- myocardinfarct doorgemaakt hebben in verleden
- klinisch stabiel zijn gedurende tenminste drie maanden
- Geschreven informed consent hebben gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiële deelnemers die voldoen aan 1 of meer v/d onderstaande criteria worden geëxcludeerd van deelname aan deze studie:

- Jonger dan 18 jaar of ouder dan 80 jaar
- Gebruik van CYP3A4 of P-glycoprotein remmers zoals macroliden (claritromycine en erytromycine), ciclosporine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, HIV protease remmers, calciumkanaal antagonisten als verapamil en diltiazem
- Zwangere of lacterende vrouwen, of vrouwen die zwangerschap overwegen gedurende of binnen 6 maanden na einde studie
- Mannelijke patiënte die overwegen een kind te verwekken gedurende of binnen 6 maanden na einde studie
- Nierfunctie stoornis met serum kreatinine $>150 \text{ umol/l}$ of geschat glomerulaire filtratie ratio van $<50 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Matige tot ernstige leverziekte
- Pre-existente maagdarmklachten welke toxiciteit colchicine evt zouden kunnen verhullen
- Verhoogd inflammatoir profiel met hsCRP $>10\text{mg/l}$
- Maligniteit in de afgelopen 5 jaar of een andere medische aandoening die naar mening onderzoeker interfereert met de studie
- Chronische of recente (<1 maand) infectie en/of klinische tekenen van acute infectie
- Bekend met een auto-immuun aandoening / inflammatoire ziekte
- Chronisch gebruik immunosuppressiva of anti-inflammatoire medicatie zoals colchicine
- Hematologische aandoening in de voorgeschiedenis
- Recente ziekenhuisopname of chirurgische procedure met algehele anesthesie ($<3\text{mndn}$)
- Recente vaccinatie binnen 1 maand voor deelname studie
- Onvermogen of onwil bij patiënt om aan verplichtingen protocol te voldoen, of door onderzoeker ongeschikt geacht
- Deelname patiënt aan concurrerende studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-01-2021
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Colchicine
Generieke naam:	Colchicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25814
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-000656-35-NL
CCMO	NL73042.091.20
Ander register	NL8582
OMON	NL-OMON25814