

COLchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non-CardioEmbolic stroke) [Colchicine voor de preventie van vasculaire ontsteking bij niet-cardioembolische beroerte] - een gerandomiseerde klinische studie met een lage dosis van colchicine voor secundaire preventie na een beroerte

Gepubliceerd: 24-07-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Voornaamste doelstelling: Het onderzoeken van de doeltreffendheid van een lage dosis colchicine (0,5 mg/dag) plus gebruikelijke zorg (antibloedplaatjes, lipidenverlagende, antihypertensieve behandeling, en toepasselijk levensstijladvies) in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONVINCE

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Cerebrovasculaire Evenementen. Beroerte.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University College Dublin

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, The Health Research Board; Ireland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Secundaire profylaxe, Therapie, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaatregelen:

De primaire uitkomstmaatregel van doeltreffendheid zal de tijd zijn tot het eerste voorval van niet-dodelijke terugkerende ischemische beroerte, niet-dodelijk myocardinfarct, niet-dodelijke hartstilstand, hospitalisatie voor onstabiele angina of vasculair overlijden.

Evenementen die bevestigd worden via gecentraliseerde arbitrage om de door het protocol gedefinieerde primaire uitkomstcriteria te vervullen, worden inbegrepen in de analyses van het aantal voorvallen van de samengestelde primaire uitkomst voor de respectievelijke behandelingsgroep.

De componenten van de primaire samengestelde uitkomstmaatregel voor doeltreffendheid worden hieronder gedefinieerd:

1. Niet-dodelijke ischemische beroerte: gedefinieerd als een van de volgende:

(a) Een nieuw centraal neurologisch tekort verondersteld als gevolg van cerebrovasculaire ziekte, aanhoudend voor meer dan 24 uur, zonder intracerebrale bloeding of andere nabootsende toestand (bijv. abces, tumor, subduraal hematoma) op CT of MRI van de hersenen.

(b) Beeldvorming van de hersenen wordt sterk aanbevolen voor de evaluatie van terugkerende beroertes. Indien beeldvorming van de hersenen niet uitgevoerd wordt maar het centraal neurologisch tekort is acuut bij het ontstaan, houdt meer dan 24 uur aan en is consistent met beroerte naar de mening van de Site-onderzoeker/Arbitragecomité, wordt het geclassificeerd als een niet-dodelijke ischemische beroerte.

(c) Indien acute nieuw centrale symptomen/tekens minder dan 24 uur aanhouden maar als de CT of MRI van de hersenen een acute ischemische wijziging aantonen, (bijv. consistent met de 'vezeldefinitie' van TIA).

Nota: In patiënten met symptomen die minder dan 24 uur duren in wie de CT/MRI van de hersenen normaal is of niet uitgevoerd wordt, zullen ze als 'TIA' gecategoriseerd worden en niet als beroerte beschouwd worden.

(d) Retinaal infarct, bevestigd door een oogarts.

(e) Infarct van de ruggengraat, met nabootsende toestanden uitgesloten door een MRI van de ruggengraat.

2. Niet-dodelijk myocardinfarct: gedefinieerd volgens de 3de Universele Definitie van MI-criteria.

3. Niet-dodelijke hartstilstand: gedefinieerd als herstel van plotselinge wegraking, met via ECG ritmestrip geverifieerde cardiale asystolie, ventriculaire tachycardie of ventriculaire fibrillatie

4. Hospitalisatie voor onstabiele angina: TIMI definitie (bijlage 6 van onderzoeksprotocol)

5. Vasculair overlijden: Gedefinieerd als overlijden als gevolg van terugkerende ischemische beroerte binnen de vorige 30 dagen of plotseling overlijden door geverifieerde cardiale oorzaken (hartstilstand, myocardinfarct (zoals hierboven gedefinieerd of na autopsie), zonder andere geïdentificeerde oorzaak. Ischemische beroerte wordt gedefinieerd zoals hierboven in detail wordt weergegeven.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten:

1. Veiligheid

De volgende veiligheidsuitkomsten worden vergeleken tussen groepen behandeld

met colchicine en gebruikelijke zorg:

- i. Ongewenste evenementen (niet-ernstig en ernstig)
- ii. Gastro-intestinaal (overgeven, misselijkheid, diarree)
- iii. Myalgie die stopzetting van studiemedicatie vereist
- iv. Myopathie (gedefinieerd als spierpijn of -zwakte geassocieerd met creatine kinase 2 of meerdere malen groter dan de bovenste limiet van wat normaal is (ULN))
- v. Leverstoornis (transaminasen (AST of ALT) ≥ 2 ULN)
- vi. Myelosuppressie (gedefinieerd volgens NIH Common Toxicity Criteria als tenminste suppressie van Graad 2 van circulerende bloedbeelden; bijv. hemoglobine minder dan 10 en groter dan 8 g/dL in de afwezigheid van voorname bloeding; absolute neutrofieltelling $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/L$; plaatjestelling $< 75,0 - 50,0 \times 10^9/L$)
- vii. Matige of ernstige nierstoornis, gedefinieerd als glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) minder dan 50 ml/min/1,73m² op twee maatregelen tenminste 3 maanden gescheiden van elkaar
- viii. Perifere neuropathie, gedefinieerd als nieuwe of verslechterde symptomen van gevoelloosheid, parasthesie, branderig gevoel of zwakte in de ledematen, met bevestiging in studies over zenuwgeleiding
- ix. Huiduitslag, jeuk of alopecie
- x. Voorname bloeding, volgens classificatie van de International Society on Thrombosis and Haemostasis. Dit omvat dodelijke en niet-dodelijke intracraniele bloeding. (Hoewel colchicine niet geassocieerd werd met ongewenste effecten op de bloedplaatjesfunctie of stolling, zullen we voorname bloedingspercentages

registreren)

xi. Fataliteit door alle oorzaken

2. Componenten van de samengestelde primaire uitkomstmaatregel

Het effect van colchicine op elk van de componenten van de primaire samengestelde uitkomstmaatregel wordt afzonderlijke geanalyseerd.

3. Terugkerende dodelijke of niet-dodelijke ischemische beroerte

Een vergelijking van dodelijke plus niet-dodelijke ischemische beroerte tussen colchicine en gebruikelijke zorg wordt uitgevoerd. Dodelijke en niet-dodelijke ischemische beroerte wordt gedefinieerd zoals in het deel over primaire uitkomsten hierboven.

4. Terugkerende invaliderende/niet-invaliderende ischemische beroerte

Een vergelijking van percentages van terugkerende invaliderende ischemische beroerte (gewijzigde Rankin score 3-5) en terugkerende niet-invaliderende ischemische beroerte (gewijzigde Rankin score 0-2) tussen colchicine en gebruikelijke zorg wordt uitgevoerd.

5. Invaliditeit

Een vergelijking van invaliditeit in groepen behandeld met colchicine en gebruikelijke zorg wordt beoordeeld door de gewijzigde Rankin score (verschuivingsanalyse en verhouding met geen, milde of matige invaliditeit, gedefinieerd als een Rankin score van 0-2).

6. Interactie behandelingseffect

Het effect van de behandeling met colchicine op de primaire uitkomst gelaagd door categorieën van voornamereferentievareibelen (bijv. leeftijd, geslacht, stenose van grote slagader) wordt beoordeeld.

7. Gezondheidseconomische uitkomsten

Het effect van de behandeling met colchicine op directe cumulatieve kosten van het gebruik van gezondheidsmiddelen in verband met Quality Adjusted Life Years (QALYs) tijdens de studie wordt beoordeeld.

Verkennde uitkomstmaatregelen:

1. Cognitie

Cognitie aan het begin en einde van de studie wordt opgemeten via de Montreal Cognitive Assessment, [MOCA, bijlage 3] en vergeleken tussen groepen behandeld met colchicine en gebruikelijke zorg.

2. Levenskwaliteit

Levenskwaliteit in verband met gezondheid (zelf gerapporteerd) wordt opgemeten en vergeleken via EuroQoL (EQ5D-5L) (bijlage 5 van het onderzoeksprotocol).

3. CRP

Associaties tussen het effect van behandeling met colchicine en basislijn CRP worden geanalyseerd.

4. Cumulatief aantal ischemische evenementen

De relatie tussen colchicinetherapie en het cumulatief totaal aantal component evenementen in de het cluster van primaire uitkomsten gedetecteerd tijdens de duur van de studie wordt onderzocht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Belang van een beroerte:

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schat dat cardiovasculaire aandoeningen de voornaamste doodsoorzaak wereldwijd zijn, waarbij 17,3 miljoen mensen in 2008 zijn overleden. Van deze aandoeningen waren beroertes de tweede voornaamste doodsoorzaak wereldwijd en een belangrijke oorzaak van zorgkosten.

Belang van atherosclerose in cerebrovasculaire aandoeningen:

Op bevolking gebaseerde studies door onze groep en anderen hebben aangetoond dat ipsilaterale atherosclerose van de halsslagader ($\geq 50\%$ vernauwing van het arterieel lumen) in maximaal 20% van patiënten met ischemische beroerte voorkomt, en intracraniële atherosclerose in nog zo'n 8-12%. Atherotrombose in de arteriële boom zal waarschijnlijk ook een wezenlijk deel van de 30-40% van de patiënten met een beroerte voor zijn rekening nemen in wie geen direct mechanisme is geïdentificeerd. Bijvoorbeeld, 73% van de patiënten in de North Dublin Population Stroke Study met een volgens TOAST geclassificeerde beroerte van onbekende etiologie had bewijs van aorta of craniocervicale atherosclerose gedefinieerd door de ASCO-classificatie.

Bovendien neemt een aandoening van kleine cerebrale vaten (aders en arteriolen) maximaal 20% van de beroertes voor zijn rekening en is een belangrijke bron van dementie. Hoewel de pathofysiologie van de aandoening van cerebrale ischemische kleine vaten gevarieerd is en niet volledig begrepen wordt, wijzen bestaande gegevens op twee gebruikelijke mechanismen: (1) microatheromen van grote penetrerende arteriolen die enkelvoudige, vaak symptomatische acute lacunaire infarcten veroorzaken, en (2) lipohyalinose ('arteriolosclerose'), vaker geassocieerd met diffuse hyperintensiteit van witte materie op neurologische beeldvorming en neuropathologisch bewijs van cerebrale demyelinisatie.

Na de uitsluiting van een beroerte als gevolg van een gedefinieerde cardioembolische bron (bijv. atriumfibrillatie) of een ander geïdentificeerd

mechanisme (bijv. carotidissectie), atherosclerose van de aorta, cervicale of intracraniële grote of kleine slagaders is een belangrijk pathofysiologisch mechanisme dat aan de meeste ischemische beroertes ten grondslag ligt. Gerandomiseerde studies van statines en bloedplaatjesaggregatieremmers (bijv. SPARCL, CHANCE) hebben het nut aangetoond om de ophoping van lipiden in verband met plaque en activering van bloedplaatjes in niet-cardioembolische beroerte aan te vallen om terugkerende vasculaire manifestaties te voorkomen.

Hoog risico op terugkerende vasculaire manifestaties in overlevenden van beroertes:

Ondanks de hoge percentages van optimale medische en heelkundige behandeling, hebben wij en anderen aangetoond dat er een hoog risico is op een terugkerende beroerte die geassocieerd is met atherosclerose van de interne halsslagader en intracraniële slagaders. Een recente systematische evaluatie rapporteerde een cumulatief gebundeld terugkerende risico op beroertes van 11,1% op één jaar en 26,4% op 5 jaar. Het risico op een myocardinfarct en vasculair overlijden is ook aanzienlijk in overlevenden van beroerte/transiënte ischemische aanval op lange termijn. In een systematische evaluatie (39 studies, 65.996 patiënten) had Touze een 2,1%/jaar percentage van vasculair overlijdens niet in verband met een beroerte ontdekt en een 0,9%/jaar risico op niet-dodelijk myocardinfarcten (MI) in overlevenden van een beroerte.

Belang van ontsteking:

Het zich opstapelend bewijsmateriaal geeft aan dat ontsteking van cruciaal belang is bij de pathofysiologie van destabilisatie van atherosclerotische plaques en bij trombo-embolie. Het centrale ontstekingspad wordt gekenmerkt door de essentiële cytokinen interleukin-1, interleukin-6 [IL-6] en de tumornecrosefactor α [TNF- α]. Epidemiologische studies hebben consequent dosisafhankelijke associaties beschreven tussen 'downstream' merkers van dit pad (bijv. C-reef proteïne [CRP]) en 'up-stream' merkers (bijv. IL-6, TNF- α) en vaatziekte, inclusief beroerte.

Mendeliaanse gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat polymorfismen in de IL-6 receptor met een lager CRP en beperkt vasculair risico geassocieerd zijn. In de JUPITER studie heeft rosuvastatine het percentage van vasculaire evenementen in patiënten met een laag LDL maar hoog CRP verminderd, bij binnenkomst, met een voordeel dat evenredig is met de graad van CRP-reductie.

Bij atherosclerose van grote slagaders worden plaque ontstekingscellen (voornamelijk monocyte-macrofagen) in toenemende mate erkend als essentiële bemiddelaars van lipide-oxidatie, hermodellering van plaques, apoptose van de gladde spiercellen, verlies van extracellulaire matrixintegriteit via de afgifte van collagenolytische matrix metalloproteïnase en andere proteolytische enzymen, die leiden tot een scheur in de fibreuze laag en trombo-embolie.

Tawakol rapporteerde een hoge opname van FDG op positronenemissietomografie (PET) in symptomatische carotisplaque, met een hoge ($r=0.89$) correlatie met de

dichtheid van de macrofagen in het plaque. We hebben aangetoond dat de carotidplaque ontstekingsgerelateerde opname van FDG de herhaling van beroertes onafhankelijk van stenose voorspelt.

In een aandoening van de cerebrale kleine slagaders hebben beschikbare gegevens erop gewezen dat ontsteking een belangrijke bemiddelaar kan zijn van lacunaire beroerte en arteriële pathologie. In patiënten die lijden aan een aandoening van de kleine slagaders zijn toegenomen ontstekingscellen (macrofagen, geactiveerde microglia), die metalloproteïnases van de matrix (MMP's) uitdrukken, aanwezig rondom de getroffen arteriolen en ischemische demyelinisatie, en MMP-9 is verhoogd in cerebrospinale vloeistof. In SPARCL hadden patiënten met een lacunaire beroerte, die voor atorvastatine lipidenverlagende therapie gerandomiseerd werden, een gelijkaardige verlaging van beroertes en coronaire evenementen als patiënten met atherosclerose van de grote slagader. In patiënten met lacunaire beroerte die aan de SPS3-studie deelnamen had referentie CRP onafhankelijk terugkerende beroertes en vasculaire evenementen voorspeld.

Recente laboratorium- en klinische-pathologische studies hebben aangetoond dat cholesterolkristallen vormen in atherosclerotische plaques en de nucleotidebindende leucinerijke 'repeat' bevattende pyrinereceptor (NLRP) inflammasoom kunnen activeren. Dit is een intracellulair proteïnecomplex dat de IL-1 β uitdrukking bevordert als reactie op kristalstimulering, en leidt tot toegenomen IL-6 en CRP-waarden. Deze belangrijke waarnemingen verschaffen direct bewijsmateriaal dat plaque lipidenmetabolisme en ontsteking met elkaar verbindt.

Waarom is deze studie nu nodig?

Weinig voltooide studies hebben rechtstreeks het voordeel van ontstekingsremmende middelen voor de beperking van het vasculair risico getest. Kleinschalige studies hebben de beperking in ontstekingsbloed en beeldvorming surrogaatmerkers zoals plaque FDG-opname op een dosisafhankelijke manier door statinen aangetoond, eventueel bemiddeld door een ontstekingsremmend effect. De LoDoCo1 studie heeft een relatieve risicoverlaging van 66% in cardiovasculaire evenementen in patiënten met stabiele coronaire ziekte behandeld met een lage dosis van colchicine, plus anti-plaatjesmiddelen en statinen, in vergelijking met gebruikelijke zorg, aangetoond.

Er zijn echter verscheidene onderzoeken die momenteel lopen. In CANTOS wordt canakinumab (een interleukin-1 β antagonist) in 10.000 patiënten met stabiele coronaire ziekte geëvalueerd. Het door de National Institutes of Health (NIH) gefinancierde Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) vergelijkt lage dosissen van wekelijks methotrexaat met placebo plus aanbevolen zorg in 7000 patiënten met coronaire ziekte en diabetes of metabool syndroom. In Australië test de LoDoCo2 studie een lage dosis van colchicine voor de preventie van vasculaire evenementen in 3000 patiënten met stabiele coronaire

syndromen. Andere studies hebben zich recentelijk gericht op ontstekingspaden (bijv. LpPLA2) die geen verband houden met het IL1-IL6-TNF α pad (STABILITEIT, VISTA, SOLID-TIMI52).

Beschrijving van colchicine en motivering voor de studie

Overzicht:

Het te bestuderen product is een lage dosis van colchicine, 0,5 mg dagelijks, via de mond ingenomen voor een gemiddelde duur van ongeveer 36 maanden (bereik 12-60 maanden). In Europa wordt colchicine door verscheidene farmaceutische bedrijven in generieke vormen in een aantal landen geregistreerd en op de markt gebracht (doorgaans tabletten van 0,5 mg en 1 mg, tabletten van 0,6 mg in sommige landen). De US FDA heeft in 2009 orale colchicine met een enkelvoudig ingrediënt goedgekeurd (tablet van 0,6 mg).

Farmacokinetiek - absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding:

Colchicine werd voor vele jaren gebruikt in de behandeling van acute jicht en andere inflammatoire en artritische toestanden. Oorspronkelijk afgeleid van de Autumn Crocus (*Colchicum autumnale*), wordt colchicine gemakkelijk na orale toediening in de jejunum en ileum geabsorbeerd, door een P-glycoproteïne (ABCB1-transporteur) afhankelijk proces. Het ondergaat een aanzienlijk levermetabolisme bij de 1ste passage en leidt tot een orale biobeschikbaarheid van gemiddeld 45% (bereik 24-88%) in gezonde vrijwilligers. Het wordt voornamelijk (80-90%) via biliaire excretie (via het cytochroom P450 CYP3A4 systeem) uitgescheiden, en ook gedeeltelijk via de nieren (10-20%) en via het intestinaal epitheel.

Mechanisme:

De primaire cellulaire actie ervan is bindend voor α - en β -tubuline proteïnen die sterk uitgedrukt worden in neutrofielen en monocyte-macrofaag ontstekingscellen. Het heeft meerdere ontstekingsremmende eigenschappen, met inbegrip van de remming van microtubule polymerisatie, met remming van E-selectine bemiddeld rollen van leukocyten en endotheliale adhesie, en motiliteit van leukocyten, fagocytose en afscheiding van cytokine. In vitro remt colchicine de door kristal geïnduceerde activering van het NLRP-inflammasoom, eventueel via de remming van microtubule polymerisatie, die een vereiste is voor de opbouw van het inflammasoom. Dit leidt tot de remming van proteolytische splitsing van pro-IL1 β door caspase-1, en resulteert in een beperkte uitscheiding van actief interleukin1 β van monocyten en macrofagen.

Motivering voor gebruik in atherosclerotische vaatziekte:

Zoals hierboven wordt beschreven, geeft zich opstapelend bewijsmateriaal aan dat ontsteking een essentieel proces is in de pathofysiologie van atherosclerose, coronaire ziekte en beroerte. Niet gerandomiseerde gegevens

vertonen lagere percentages van coronaire ziekte in patiënten met jicht en Familiale Middellandse Zeekoorts (FMF) die behandeld worden met een lage dosis van colchicine op lange termijn in vergelijking met patiënten niet behandeld met colchicine.

In stabiele coronaire patiënten die met statinen en anti-bloedplaatjes middelen met een hoge CRP-waarde werden behandeld, werd een behandeling met een lage dosis colchicine voor 4 weken geassocieerd met een aanzienlijke verlaging in CRP in vergelijking met controles, en verschaft proof of concept dat colchicine de ontsteking in patiënten met atherosclerotische vaatziekte zou kunnen aantasten.

Na deze studie heeft een van onze medewerkers (SM Nidorf) een met 66% verlaagd risico op terugkerende vasculaire evenementen in 532 patiënten met stabiele coronaire ziekte, gerandomiseerd voor een lage dosis van colchicine (0,5 mg/dag) in vergelijking met gebruikelijke zorg aangetoond. Dit grote voordeel werd waargenomen ondanks de hoge (>90%) percentages van behandeling met statine en anti-bloedplaatjesmiddelen in colchicine en controlearmen. Momenteel loopt een grote (3000 patiënten) placebogecontroleerde gerandomiseerde studie van een lage dosis (0,5 mg/dag) van colchicine (LoDoCo2) in Australië om onafhankelijk deze bevindingen in stabiele coronaire patiënten te valideren.

Recente studies hebben ook het voordeel van colchicine bij een dosis van 0,5-1 mg/dag voor de preventie van terugkerend pericarditis aangetoond. Meer recent heeft colchicine in een studie van patiënten met acute ST-verhoging myocardiinfarct (ladingsdosis 2 mg, gevolgd door 0,5-1 mg/dag voor 5 dagen) een lagere creatine kinase ($p < 0,001$), een lagere MRI infarctgrootte ($p = 0,019$) en lagere relatieve infarctgrootte ($p = 0,034$) veroorzaakt in vergelijking met een placebo.

Hoewel geen systematische Cochrane evaluaties van colchicine voor vasculaire preventie bestaan, hebben Ridker en Luscher in een recente evaluatie verklaard dat 'grootschalige...studies van colchicine in secundaire preventie gerechtvaardigd zijn'.

De onderliggende pathofysiologie van terugkerende vasculaire evenementen in patiënten met niet-cardioembolische beroerte zal waarschijnlijk gelijkaardig zijn met deze in patiënten die lijden aan coronaire hartaandoeningen. Daarom hebben we dezelfde lage dosis colchicine (0,5 mg/dag), via de mond genomen, geselecteerd zoals dit reeds doeltreffendheid en veiligheid in de LoDoCo1 studie heeft getoond.

Veiligheid:

Het veiligheidsprofiel van colchicine is erg dosisafhankelijk. Volgens UK SPC en FDA SPC was diarree de meest gebruikelijke gerapporteerde ongewenste voorvallen in klinische studies van colchicine voor jicht profylaxe en acute

behandeling. Minder gebruikelijke gastro-intestinale ongewenste voorvallen waren misselijkheid, buikpijn en overgeven. Deze effecten waren veel gebruikelijker bij hoge dosissen colchicine (maximaal 4,8 mg/dag) in vergelijking met gemiddelde dosissen (1,8 mg dagelijks). Andere ongewenste voorvallen die met een frequentie van 2% of meer werden gerapporteerd in studies van patiënten die hoge en gemiddelde dosissen colchicine (1,8 mg en 4,8 mg) nemen, bestonden uit aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, hoofdpijn en faryngolaryngeale pijn.

Volgens de FDA SPC werd een bovenmatige opstapeling of overdosis van colchicine geassocieerd met een reeks van andere ongewenste voorvallen die 'doorgaans na een tijdelijk onderbreking van de behandeling of verlaging van de dosis omkeerbaar zijn'. Deze bestaan uit: neuropathie, alopecie, huiduitslag, myelosuppressie, verhoogde transaminasen (ALT en/of AST), myopathie, spierpijn, rhabdomyolyse, azoospermie, oligospermie. Ernstige giftige reacties die geassocieerd worden met een overdosis zijn myelosuppressie, verspreide intravasculaire coagulopathie, cardiale toxiciteit, toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, en dood.

Een lage dosis colchicine werd voor vele jaren op veilige wijze gebruikt voor de preventie van ontstekingscomplicaties van FMF en de ziekte van Bechet. In tegenstelling tot hogere dosissen colchicine die vaak gebruikt worden voor de behandeling van acute jicht, werden een lage dosis (0,5 mg/dag) colchicine gebruikt in recente cardiovasculaire studies met uitstekende veiligheidsprofielen. In 42 patiënten die dagelijks 0,5-1,0 mg in de CORE-studie toegewezen krijgen (gemiddelde opvolging 20 maanden) zijn geen ernstige ongewenste voorvallen opgetreden. Lichte diarree heeft zich in 3 patiënten ontwikkeld die snel opgelost was na de dosis te stoppen of te verlagen. In de LoDoCo1 studie was onder de 282 patiënten die 0,5 mg colchicine dagelijks toegewezen kregen (gemiddelde leeftijd 66,5 jaar, gemiddelde opvolging 36 maanden) het algemene uittredingspercentage 16% dat gelijkaardig is met recente studies van statinen en dabigatran voor de preventie van beroertes. Diarree en andere gastro-intestinale ongewenste effecten traden op in 13%, myalgie/myositis in 1%, met huiduitslag, jeuk, alopecie en 'perifere neuritis' elk in 1 patiënt.

Ongewenste effecten zijn meer waarschijnlijk in patiënten met matig tot ernstig nierfalen (creatininevrijgave <50mL/min), leverfalen/cirrose, of deze die CYP3A4 remmers nemen (macrolide antibiotica, HIV-proteaseremmers, itraconazole, ketoconazole, diltiazem, verapamil, pompelmoessap) of P-glycoproteïne (PGP) remmers (macrolide antibiotica, cyclosporine). Dergelijke patiënten worden uit de studie uitgesloten. Indien een kort verloop van een van deze middelen (bijv. clarithromycine) vereist is, zal een onderbreking van de dosis colchicine tijdens de behandeling toegelaten worden. Vijf gevallen van myopathie werden gemeld in de literatuur in patiënten die zowel statinen als colchicine toegediend kregen. Zorgvuldig toezicht wordt uitgeoefend voor myopathische symptomen in dergelijke patiënten, en ze zullen opgedragen worden aanzienlijke

myalgie aan het studiepersoneel door te geven.

Colchicine gaat door de placenta en wordt in de moedermelk van zogende moeders uitgescheiden, met onbekende effecten op de ontwikkelende foetus en klein kind. Premenopauzale vrouwen worden van toegang tot de studie uitgesloten.

Doel van het onderzoek

Voornaamste doelstelling:

Het onderzoeken van de doeltreffendheid van een lage dosis colchicine (0,5 mg/dag) plus gebruikelijke zorg (antibloedplaatjes, lipidenverlagende, antihypertensieve behandeling, en toepasselijk levensstijladvies) in vergelijking met enkel gebruikelijke zorg om niet-dodelijke terugkerende ischemische beroerte, myocardiinfarct, hartstilstand, hospitalisatie voor onstabiele angina en vasculair overlijden na ischemische beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) niet veroorzaakt door cardiaal embolie of andere gedefinieerde oorzaken niet verwant met atherosclerose te voorkomen.

Secundaire doelstellingen:

1. Het onderzoeken van de veiligheid van een lage dosis colchicine (0,5 mg/dag) plus gebruikelijke zorg (antibloedplaatjes, lipidenverlagende, antihypertensieve behandeling, en toepasselijk levensstijladvies) in vergelijking met enkel gebruikelijke zorg.
2. Het onderzoeken van het effect van colchicine op elke component van de samengestelde primaire uitkomstmaatregel.
3. Het onderzoeken van het effect van colchicine op de combinatie van dodelijke en niet-dodelijke ischemische beroerte.
4. Het onderzoeken van het effect van colchicine op terugkerende invaliderende en niet-invaliderende ischemische beroerte.
5. Het onderzoeken van het effect van colchicine op late invaliditeit in vergelijking met gebruikelijke zorg.
6. De beoordeling of het effect van de behandeling op het primaire resultaat wezenlijk verschillend onder verschillende categorieën van patiënten gedefinieerd aan de basislijn.
7. Het onderzoeken van het effect van colchicine op directe ziektekosten, aangepast voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren.

Onderzoeksopzet

CONVINCE is een gerandomiseerde, open-label, blinde, eindpunt beoordeeld, parallel groep Fase 3 klinisch onderzoek die zich toespitst op de vergelijking van een lage dosis colchicine plus gebruikelijke zorg met enkel gebruikelijke zorg voor de preventie van terugkerende niet-dodelijke ischemische beroerte,

myocardinfarct en hartstilstand, hospitalisatie voor onstabiele angina en vasculair overlijden na ischemische beroerte of TIA, niet veroorzaakt door cardiale embolie of andere gedefinieerde mechanismen die niet met atherosclerose verwant zijn.

Randomisatie:

Randomisatie wordt uitgevoerd gebruikmakend van een minimalisatie-algoritme om ervoor te zorgen dat de groepen gebalanceerd zijn voor voornamelijk prognostische variabelen die het terugkerend risico op beroerte kunnen beïnvloeden. De volgende verplichte variabelen zullen in het algoritme voor randomisatie inbegrepen zijn:

- (1) leeftijd (minder dan 70, 70 of ouder)
- (2) tijd sinds in aanmerking komende beroerte/TIA (7 dagen of minder, meer dan 7 dagen)
- (3) soort in aanmerking komend evenement (beroerte of TIA).

Beeldvorming van cervicale en intracraniële slagaders is niet verplicht voorafgaand aan de randomisatie, maar wordt sterk aanbevolen. Indien informatie over stenose van de grote slagaders (bijv. geverifieerde stenose van de halsslagader, vertebrale of intracraniële slagader is 50% of groter) beschikbaar is op het moment van de randomisatie, zal het algoritme deze gegevens bevatten om evenwicht voor deze variabele te bereiken. Referentiegegevens worden ingevoerd tijdens hetzelfde bezoek als behandelingstoewijzing hoewel niet-verplichte gegevensvelden later ingevoerd kunnen worden.

Randomisatie vindt plaats via een Interactive Web Response System (IWRS). Voordat randomisatie plaatsvindt, moet geïnformeerde toestemming en verificatie van geschiktheid van essentiële inclusie/uitsluitingscriteria voor de studie door het studiepersoneel uitgevoerd worden.

In de praktijk, wanneer een patiënt gerandomiseerd wordt, zal de patiënt aan actieve behandeling of gebruikelijke zorg toegewezen worden. Indien de patiënt voor studiemedicatie gerandomiseerd werd, zal aan hem/haar een dosis van het volgende beschikbare pakket van de studiemedicatie op de studielocatie gegeven worden. Dit pakket (zonder de eerste dosis) en een tweede pakket worden aan de patiënt gegeven om naar huis mee te nemen. De patiënt wordt geadviseerd de medicatie eenmaal dagelijks en 's ochtends te nemen. Indien de patiënt de dosis 's ochtends vergeet te nemen, kan het later op de dag nog genomen worden. De patiënt zal ook geïnstrueerd worden nooit meer dan een tablet per dag te nemen zelfs als hij/zij op een vorige dag/dagen een dosis heeft gemist.

Blinde studie:

Dit is een prospectieve gerandomiseerde open-label blinde eindpunt (PROBE) studie die gelijkaardig is met andere recente studies van beroertepreventie

(bijv. RE-LY) en acute behandeling (bijv. ESCAPE). Deelnemers en behandelende artsen zullen zich bewust zijn van behandelingstoewijzing voor colchicine of gebruikelijke zorg. Om vertekening te controleren worden daarom de uitkomststevenementen beoordeeld door gedefinieerde 'harde' eindpunten met vooraf gespecificeerd objectief bewijsmateriaal te beoordelen om identificatie te ondersteunen (zie Deel 8.1, Primaire Uitkomstmaatregel). De beoordeling wordt door een Outcomes Arbitration Committee [Arbitragecomité] dat geblind is voor behandelingstoewijzing uitgevoerd. De OAC zal regelmatig bijeenkomen of een teleconferentie houden tijdens de uitvoering van de studie.

SCREENING - RANDOMISATIE - Onderzoekende Arm - OPVOLGING

Lage dosis colchicine
(0,5mg/d) plus gebruikelijke zorg (anti-bloedplaatjes,
lipidenverlagend,
antihypertensief, levensstijladvies).

Controlearm -
OPVOLGING
Enkel gebruikelijke
zorg (anti-bloedplaatjes, lipidenverlagend,
antihypertensief,
levensstijladvies).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Low dose colchicine (0.5mg/day)

Inschatting van belasting en risico

De risico's van een lage dosis colchicine in de beoogde voorbeeldgroep voor studie worden geacht laag te zijn, zoals in de vorige delen en het SPC wordt beschreven. De voordelen kunnen zo hoog zijn als een verlaging van 66% van het risico op terugkerende beroerte, coronaire evenementen, of vasculair overlijden, zoals in de LoDoCo studie wordt gemeld. Het verwachte voordeelrisico voor de patiëntenpopulatie wordt continu door de sponsor geëvalueerd.

Contactpersonen

Publiek

University College Dublin

UCD Clinical Research Centre 21 Nelson Street
Dublin 7
IE

Wetenschappelijk

University College Dublin

UCD Clinical Research Centre 21 Nelson Street
Dublin 7
IE

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 Schriftelijke toestemming in overeenstemming met de ICH-GCP-richtlijnen en lokale wetten die

voorafgaand aan alle aan het proces gerelateerde procedures ondertekend

zijn. 2 Leeftijd: 40 jaar of ouder.3 Een CT- of MRI-scan heeft primaire

intracranieële bloeding uitgesloten.4a. Patiënt gediagnosticeerd met -
Een ischemische beroerte zonder ernstige invaliditeit (gemodificeerde

Rankin-score 3 of

minder)

Of

4b. Gedefinieerd als: een hoog risico (één of meer van de volgende)TIA met
hyperintensiteit van DWI op acute MRI

TIA met ABCD2 ≥ 4

TIA met $\geq 50\%$ Stenose van het slagadergebied in overeenstemming met de

symptomen5 Kwalificerende beroerte/TIA waarschijnlijk veroorzaakt door stenose
van grote slagader,

occlusive van kleine slagader (lacunaire beroerte) of cryptogene embolie, met cardiale embolieën of andere gedefinieerde beroerte-mechanismen die volgens de arts onwaarschijnlijk geacht worden.⁶ De beroerte/TIA is meer dan 72 uur vóór randomisatie EN niet meer dan 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie opgetreden.⁷ Creatinineklaring is hoger dan of gelijk aan 50 ml/min.⁸ Naar de mening van de behandelende arts is de patiënt medisch stabiel, in staat om deel te nemen aan een gerandomiseerde studie en bereid om de follow-up bij te wonen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1 Beroerte/TIA naar de mening van de behandelende arts waarschijnlijk veroorzaakt door geïdentificeerde atriale fibrillatie (permanent of paroxysmaal).² Beroerte/TIA waarschijnlijk veroorzaakt door andere geïdentificeerde cardiale bron (intra-cardiale trombus, endocarditis, metalen hartklep, lage ejectiefraction <30%)³ Beroerte/TIA veroorzaakt door dissectie, endocarditis, paradoxale embolie, drugsgebruik, veneuze trombose, carotis of hartchirurgie, hypercoagulabiliteitstoestanden, migraine of erfelijke cerebrovasculaire aandoeningen.⁴ Geschiedenis van myopathie of spierpijn met verhoogde creatinekinase (CK) bij statine therapie.⁵ Bloeddyscrasie (hemoglobine <10g/dL, aantal bloedplaatjes <150x10⁹/L, aantal witte bloedcellen <4 x10⁹/L).⁶ Verminderde leverfunctie (transaminasen hoger dan tweemaal de bovengrens van normaal).⁷ Gelijktijdige behandeling met tegen colchicine gecontra-indiceerde geneesmiddelen: - CYP3A4-remmers (claritromycine, erytromycine, telithromycine, andere macrolide-antibiotica, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, atazanavir, indinavir, andere aidsremmers, verapamil, diltiazem, kinidine, digoxine, disulfiram) of P-gp-remmers (cyclosporine) bij randomisatie.⁸ Symptomatische perifere neuropathie en reeds bestaande progressieve neuromusculaire aandoening.⁹ Inflammatoire darmaandoening (Crohn of colitis ulcerosa) of chronische diarree.¹⁰ Dementie, voldoende om de onafhankelijkheid van de basisactiviteiten van het dagelijks leven te schaden.¹¹ Actieve maligniteit, hepatitis B of C, of HIV-infectie.¹² Verminderde orale toediening van Colchicine.¹³ Geschiedenis van slechte

therapietrouw.¹⁴ Het is onwaarschijnlijk dat de person de studieprocedures in acht zal nemen vanwege een ernstige of fatale comorbide aandoening of andere factoren (bijv. niet in staat zijn om te reizen naar vervolfbezoeken), naar mening van een willekeurig arts.¹⁵ Zwangerschap, borstvoeding of vrouw in de pre-menopauze.¹⁶ Patiënt die gelijktijdig deelneemt aan een andere klinische proef met een onderzoeksgeneesmiddel of hulpmiddel, of gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 of 5 halfwaardetijden vóór het bezoek aan de Screening (afhankelijk van wat langer is).¹⁷ Bekende allergie of gevoeligheid voor colchicine.¹⁸ Vereiste voor colchicine-therapie voor de behandeling van acute jicht, jicht preventie of andere reumatische aandoening.¹⁹ Vereiste voor chronische dagelijkse immunosuppressiva orale steroïden, of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).
portance in the pathophysiology of ather

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-03-2021
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Tiofarma B.V/Wockhardt UK Ltd/Morningside Healthcare Ltd
Generieke naam:	Colchicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
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
EudraCT	EUCTR2015-004505-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02898610
CCMO	NL69808.018.19