

# Een 2x2 factorieel gerandomiseerde studie van colchicine en spironolacton in patiënten met myocardinfarct/SYNERGY stent registratie studie - Bepalen van strategieën om ischemische syndromen te behandelen.

Gepubliceerd: 05-02-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Bij patiënten met een acuut MI (STEMI of niet-STEMI) die PCI hebben ondergaan, is het doel van de studie is om te bepalen:1. Of colchicine het aantal voorvallen van cardiovasculaire dood, terugkerende infarcten, of beroerte kan verminderen.2. Of...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56069

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CLEAR-SYNERGY (OASIS 9)

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie

### Synoniemen aandoening

hartaanval, hartinfarct, STEMI

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Population Health Research Institute of McMaster University and Hamilton Health Sciences Centre

**Overige ondersteuning:** Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Boston Scientific Corporation (BSC) Investigator-Sponsored Research Grant

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Colchicine, Spironolacton, Stent

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

SYNERGY Stent registratie:

- Aantal ernstige cardiologisch Adverse Events (zie protocol voor definities)

Colchicine en Spironolactone 2x2 factorieel RCT:

- Colchicine vs. placebo: Tijd tot cardiovasculaire dood, terugkerend infarct, beroerte of ongeplande ischemie-gedreven revascularisatie tijdens de follow-up
- Spironolacton vs. placebo: Totaal aantal gebeurtenissen van cardiovasculaire dood, of nieuw of verergert hartfalen tijdens de follow-up

### Secundaire uitkomstmaten

SYNERGY Stent Registry:

- Aantal gevallen van stent trombose binnen 1 jaar.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Alhoewel de eerste generatie polymeer stent met medicatieafgifte in verband

werden gebracht met lager incidentie van stent restenose in vergelijking met metalen stents, werden ze wel in verband gebracht met een toename in late stent trombose. Dit kan het gevolg zijn van langdurige blootstelling aan het medicijn, wat kan leiden tot chronische ontstekingen van de vaten, vertraagde overgevoeligheidsreacties en chronische fibrine afzetting. Deze langdurige medicatie blootstelling kan uiteindelijk leiden tot nieuwe vernauwing van het bloedvat. Bioabsorberende polymeren zijn dusdanig ontworpen om nieuwe vernauwingen te voorkomen.

Gerandomiseerde studies die gebruik maakten van bioabsorberende polymeren, lieten superieure resultaten zien in vergelijking met metalen stents en de eerste generatie polymeerstents. Bioabsorberende stent met afgifte van Everolimus waren geassocieerd met lagere incidentie van stent trombose dan de metalen en eerste generatie stents.

Colchicine bindt aan intracellulair tubuline heterodimeren, en vormt op deze manier een stabiel complex, dat de formatie van microtubuli van neutrofielen blokkeert. Ook remt colchicine de grip van neutrofielen op het endotheel, en de afgifte van IL-1 $\beta$  and IL-18. Daarnaast kan colchicine hs-CRP verlagen. Doordat colchicine samengevat ontstekingen kan voorkomen, kan het gebruik van colchicine de omvang van een infarct en het ontstaan van nieuwe plaque rupturen verminderen, en hiermee ongewenste cardiovasculaire voorvallen voorkomen.

Door het reduceren van aldosteron levels door spironolacton (aldosteron antagonist) na een STEMI, kunnen veranderingen aan het hart worden gereduceerd en cardiovasculaire dood of nieuw hartfalen mogelijk worden voorkomen.

## **Doel van het onderzoek**

Bij patiënten met een acuut MI (STEMI of niet-STEMI) die PCI hebben ondergaan, is het doel van de studie is om te bepalen:

1. Of colchicine het aantal voorvallen van cardiovasculaire dood, terugkerende infarcten, of beroerte kan verminderen.
2. Of gebruik van spironolacton het aantal voorvallen van cardiovasculaire dood of nieuwe of verergerde hartfalen kan verminderen.

Bij patiënten die een STEMI hebben ondergaan en die een dotterbehandeling krijgen is het doel van de studie is om te bepalen:

1. Het aantal Major Adverse Cardiac Events (MACE) bij patiënten die een SYNERGY everolimus-eluerende stent hebben gekregen vergeleken met een historisch prestatiedoel.

## **Doel biomarker substudie**

1. Beoordeel het effect van colchicine op de activering van neutrofielen als reactie op AMI.
2. Klinische en genetische factoren onderzoeken die de heterogeniteit van de behandelingsrespons bepalen en colchicine-responders onderscheiden van non-responders.
3. Onderzoeken van de afgeleiden van een risicoscore die markers van neutrofiële activiteit omvat en die wordt geassocieerd met beoordeelde MACE gedurende 5 jaar na AMI, en de impact van colchicine op de relatie tussen deze risicoscore en MACE beoordelen.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter, internationaal, gecontroleerd, gerandomiseerd, geblindeerd, 2x2 factorieel design, gecombineerd met een stent registratie studie

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

- SYNERGY stent (aangeraden wanneer beschikbaar in een centrum) - Colchicine 0.5 mg tablet, 1x daags - Spironolacton 25 mg tablet, 1x daags

## **Inschatting van belasting en risico**

Belasting: laag-gemiddeld

Medische check bij randomisatie (gewicht, lengte, bloeddruk, labbepaling, ECG) en medische voorgeschiedenis, etniciteit. 1-2x daags een (extra) tablet en 5-7 visites in het ziekenhuis (3,6,12, 24, 36, 48 en 60 maanden).

Plaatsing van een stent is bij deze patiënten al onderdeel van de standaard procedure

Risico's: laag, colchicine en spironolacton worden al gebruikt voor andere indicaties en bijwerkingen zijn bekend (zie sectie E9).

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Population Health Research Institute of McMaster University and Hamilton Health Sciences Centre

Barton Street East 237  
Hamilton ON L8L 2X2  
CA

## Wetenschappelijk

Population Health Research Institute of McMaster University and Hamilton Health Sciences Centre

Barton Street East 237  
Hamilton ON L8L 2X2  
CA

## 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. a) Patie\*nten met een STEMI die binnen 12 uur na begin van symptomen, worden verwezen voor een dotterbehandeling met een geplande plaatsing van een SYNERGY stent voor deelname in de registry. OF b) Patie\*nten met een STEMI die binnen 48 uur na de start van de symptomen worden verwezen voor een dotterbehandeling, zonder plaatsing van een SYNERGY stent. OF c) Patie\*nten met de diagnose Non-STEMI met ischemische symptomen en ofwel Hs Troponin > of = 200x ULN of Troponin > of = 100x ULN en hebben een PCI ondergaan met een van het volgende:  
i. LVEF 60 jaar  
2. Patie\*nten die kunnen worden geïncludeerd of gerandomiseerd binnen 72 uur na de dotterbehandeling (echter liefst zo snel mogelijk na behandeling).  
3. Getekend toestemmingsformulier.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Leeftijd ≤ 18 jaar
2. Zwangerschap, borstvoeding of vrouwen met een kinderwens die geen

anticonceptie gebruiken

3. Elke medische, geografische of sociale factor die deelname aan de studie of follow-up bemoeilijken.

4. Systolische bloeddruk <90 mm Hg

5. Diarree

6. Bekende allergie of Known allergy of contraindicatie voor everolimus, de SYNERGY stent of

een van zijn componenten

7. Niet in staat tweevoudige antitrombotische therapie te ontvangen

8. Contraindicatie of bekende intolerantie voor colchicine of spironolacton

9. Noodzaak voor gebruik colchicine of aldosteron antagonist voor andere indicatie

10. Geschiedenis van cirrose of huidige ernstige leverziekte

11. Huidig of geplande inname van: cyclosporine, verapamil, HIV protease inhibitors, azole antischimmel, of macroliden

12. Creatinine clearance <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

13. Serum kalium >5.0 mEq/L

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 13-07-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 550                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------|
| Generieke naam: | SYNERGY-Stent                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | colchicine 0.5mg                                        |
| Generieke naam: | colchicine 0.5mg                                        |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering        |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | niet van toepassing                                     |
| Generieke naam: | spironolacton                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering        |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 05-02-2020                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 12-02-2020                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 19-10-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 09-11-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 18-11-2020 |

|                           |                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 18-12-2020                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 22-12-2020                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 03-02-2022                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 10-03-2022                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 23-03-2022                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 20-04-2022                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 28-04-2022                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 05-09-2023                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-09-2023                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 31-10-2023                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 15-11-2023                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 22-01-2024                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 30-01-2024                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 28-05-2024                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
|                     |                                                               |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 07-06-2024                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |

## 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            | EUCTR2017-000487-15-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03048825            |
| CCMO               | NL71984.100.19         |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-06-2024

Datum resultaten gemeld: 30-12-2024

### Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900