

Klinische vraag

Doet colchicine in lage dosis het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen dalen bij patiënten met angiografisch aangetoonde coronaire hartziekte?

Referentie Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.

Duiding Thierry Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: angiografisch aangetoonde coronaire hartziekte, leeftijd 35 tot 85 jaar, klinisch stabiel sinds minstens 6 maanden, geen belangrijke co-morbiditeit, geen contra-indicaties voor gebruik van colchicine, bereid zijn om de medicatie in te nemen en zich regelmatig cardiologisch te laten opvolgen; voor patiënten met CABG moest de ingreep minstens 10 jaar geleden zijn uitgevoerd en moest er een falende overbrugging angiografisch zijn aangetoond of een PTCA zijn uitgevoerd
- inclusie van 532 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 67 (SD 9) jaar, waarvan 89% mannen; 1/4 had antecedenten van myocardinfarct of instabiele angor; 70 tot 80 % onderging CABG of PTCA; >90% nam aspirine en/of clopidogrel; >90% gebruikte een hoge dosis statine; 2/3 nam een bèta-blokker en 55 tot 60% een ACE-inhibitor.

Onderzoekopzet

- open-label RCT met blinding van de effectbeoordelaars
- 2 groepen: voorschrift voor colchicine 0,5 mg per dag (n=282) versus geen voorschrift voor colchicine (n=250)
- follow-up: 24 tot 44 maanden; mediaan 36 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van acuut coronair syndroom (biochemisch bevestigd acuut myocardinfarct of angiografisch bevestigde instabiele angor), hartstilstand (fataal of niet-fataal) en ischemisch niet VKF-gerelateerd CVA bevestigd met CT of MRI
- secundaire uitkomstmaten: de verschillende componenten van het primaire eindpunt en de verschillende componenten van acuut coronair syndroom
- intention to treat (ITT) analyse.

Resultaten

- geen lost to follow-up; 7 patiënten startten uiteindelijk niet met colchicine, 32 patiënten stopten binnen de maand met colchicine omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten, 30 patiënten staakten na gemiddeld 2,36 jaar het gebruik van colchicine uit vrije wil (n=7), omwille van een intercurrente ziekte (n=11) of mogelijke ongewenste effecten van colchicine (n=14)

Achtergrond

Het risico van (nieuwe) cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met coronaire hartziekte blijft hoog, ondanks een aanbevolen behandeling met acetylsalicylzuur, statines en bloeddrukverlagers¹. Men neemt aan dat plaqueruptuur als gevolg van een infiltratie van neutrofielen hiervan de oorzaak is². Fundamenteel onderzoek heeft ook aangetoond dat colchicine de werking van neutrofielen inhibeert³, wat het gunstige effect bij jichtaanvallen kan verklaren. Of de anti-inflammatoire werking van colchicine ook resulteert in minder cardiovasculaire gebeurtenissen is nog niet aangetoond.

- primaire uitkomstmaat: 15 van de 282 patiënten (5,3%) in de colchicinegroep versus 40 van de 250 patiënten (16,0%) in de controlegroep (**hazard ratio** (HR) 0,33; 95% BI 0,18 tot 0,59; p<0,001; NNT 11)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ significante daling van acuut coronair syndroom (ACS) (13 van de 282 patiënten (4,6%) in de colchicinegroep versus 34 van de 250 patiënten (13,4%) in de controlegroep (HR 0,33; 95% BI 0,18 tot 0,63; p< 0,001)); geen significante daling van hartstilstand of ischemisch CVA
 - ~ significante daling van niet-stentgebonden acuut coronair syndroom, acuut myocardinfarct en onstabiele angor maar niet van stentgebonden acuut coronair syndroom.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat colchicine 0,5 mg/dag als aanvullende behandeling bij statines en andere standaard secundaire preventieve behandelingen effectief blijkt te zijn om cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte.

Financiering van de studie Heart Research Institute of Western Australia; geen externe financieringsbron

Belangenconflicten van de auteurs één auteur kreeg vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze open-label studie is correct beschreven. Zo verliep de toewijzing van de patiënten aan de interventie- en de controlegroep op een geblindeerde manier. De quasi gelijke verdeling van basiskarakteristieken over beide groepen bewijst dat deze **concealment of allocation** correct gebeurde. Ook de evaluatie van de uitkomstmaten gebeurde blind door ervaren effectbeoordelaars. Door het open-label design blijft het risico van informatiebias echter wel bestaan. De power is vóór de start van de studie op een correcte manier berekend. Om het vereiste aantal patiënten te bereiken liet het protocol toe om patiënten die vroegtijdig met colchicine stopten binnen één maand na randomisatie te vervangen. Men volgde de vervangen patiënten evenwel verder op en ook werden ze opgenomen in de intention to treat analyse. Er was geen lost to follow-up. De onderzoekers kozen klinisch relevante uitkomstmaten, maar gebruikten niet de klassieke samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en CVA, die we in de meeste grote studies in het cardiovasculaire domein terugvinden. Dat bemoeilijkt de vergelijking van de resultaten. Ook is het jammer dat de inclusie niet gebeurde op basis van klinische diagnoses maar wel op basis van angiografische criteria (plaques op coronarografie). Alhoewel de meeste patiënten belangrijke antecedenten van coronaire hartziekte hadden zou dit kunnen uitleggen waarom in de controlegroep al bij al geen hoge morbiditeit of mortaliteit (minder dan 3%) gemeten werd. De lage morbiditeit en mortaliteit in de controlegroep kan evenwel ook verklaard worden door het feit dat de meeste patiënten reeds behandeld zijn conform de huidige richtlijnen.

Interpretatie van de resultaten

Niettegenstaande fundamenteel onderzoek suggereert dat colchicine een gunstig effect heeft op de stabiliteit van atherotrombotische plaques^{2,3} toonde een eerdere klinische studie waarbij colchicine werd toegediend na angioplastie (zonder stenting) geen angiografische winst aan⁴. Des te meer zijn de resultaten van deze studie dan ook indrukwekkend: bovenop de maximale preventieve behandeling (statine + plaatjesremmer + bèta-blokker) toch nog een relatieve winst van 67% in de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen met een NNT van 11 voor 3 jaar behalen is niet niets. De winst is bijvoorbeeld groter dan deze van statines in de historische 4S-studie⁵ met een NNT voor coronaire gebeurtenissen van 11, maar dan voor een periode van 5 jaar. De totale sterfte bedroeg 10 patiënten in de controlegroep en 4 patiënten in de colchicinegroep met respectievelijk 5 en 0 cardiovasculaire overlijdens. Alhoewel een duidelijke trend, is het aantal harde eindpunten waarschijnlijk te klein om statistisch significant te zijn.

De resultaten van deze studie vragen dan ook om bevestiging in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met meer patiënten met hoog cardiovasculair risico die gedurende lange tijd worden opgevolgd voor cardiovasculaire sterfte + myocardinfarct + CVA als primair eindpunt.

Ongewenste effecten

In de colchicinegroep stopte 11% van deelnemers binnen de maand na de start van de studie met het gebruik van colchicine omwille van gastro-intestinale intolerantie. Later staakte nog eens 5% de inname van colchicine omwille van medicatiegebonden ongewenste effecten. Het is echter niet duidelijk of de incidentie van ongewenste effecten in deze studie systematisch

is opgespoord. Colchicine is toxisch bij opstapeling. Daarom zullen nierinsufficiëntiepatiënten en hoogbejaarden geen gegadigden zijn⁶. Ook de gestegen kans op myalgie en rhabdomyolyse bij de combinatie van statine en colchicine^{6,7} zal moeten bewaakt worden.

Besluit van Minerva

Deze open-label RCT bij een beperkte groep geselecteerde patiënten met angiografisch bevestigde coronaire hartziekte toont aan dat colchicine als aanvullende behandeling bij een statine, een plaatjesremmer en een antihypertensivum, het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt. De resultaten van deze studie zijn belangrijk en vragen om bevestiging in een RCT met meer patiënten en met een correcte evaluatie van harde eindpunten (inclusief globale mortaliteit) en ongewenste effecten op langere termijn.

Voor de praktijk

Elke patiënt met een coronaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis heeft een verhoogd cardiovasculair risico en moet volgens de huidige aanbeveling van Domus Medica¹ de volgende medicamenteuze behandeling krijgen: acetylsalicylzuur 75 mg tot 150 mg per dag (behalve indien tegenaangewezen) (niveau van bewijskracht 1), een statine (niveau van bewijskracht 1), strikte tensieregeling met streefbloeddruk <140/90 mmHg (niveau van bewijskracht 1) (eerste stap: thiazidediureticum (chloortalidon 25 mg), tweede stap: ACE-I, bèta-blokker (niet atenolol) of calciumantagonist). Post-infarctpatiënten krijgen best een bèta-blokker (metoprolol 200 mg, propranolol 160 mg of timolol 20 mg) en eventueel een ACE-I (perindopril 8 mg of ramipril 10 mg). Misschien zal in de toekomst aan deze medicatielijst colchicine aan lage dosis worden toegevoegd. De resultaten van de hier besproken open-label studie zijn indrukwekkend, maar vragen zeker om bevestiging vooraleer we patiënten chronisch blootstellen aan een behandeling waarvan de ongewenste effecten op lange termijn nog onvoldoende gekend zijn.

Referenties

1. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Huisarts Nu 2007;36:339-69.
2. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
3. Ben Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
4. O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1597-600.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommendeerd Geneesmiddelenrepertorium 2013, p 259.
7. Alayli C, Cengiz K, Canturk F, et al. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1358-61.