



Colchicine na myocardinfarct: toenemend bewijs?

Referentie

Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

Duiding

Marc Lemiengre, Huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Lokale inflammatie zou een belangrijke factor kunnen zijn bij het ontstaan van instabiele coronaire atheroomplaten en op die manier aan de basis liggen van acute coronaire aandoeningen (1). Het is dus een voor de hand liggende hypothese dat anti-inflammatoire farmaca (corticosteroïden, NSAID's, methotrexaat, colchicine en monoclonale antilichamen) deze atheroomplaten stabiliseren en op die manier zorgen voor een daling van acute coronaire aandoeningen. Corticosteroïden en NSAID's konden de verwachtingen niet inlossen (2-4). Behandeling met het monoclonale antilichaam canakinumab toonde een daling van het risico van cardiovasculaire aandoeningen met 15% maar men zag tegelijk ook een stijging van de sterfte door infectieziekten. Deze molecule kreeg dan ook geen erkenning voor deze indicatie (5). Evenmin had methotrexaat een effect op cardiovasculaire uitkomsten (6). Observatieel onderzoek toonde een bescheiden daling van het aantal hartinfarcten bij jichtpatiënten die behandeld werden met colchicine (7). In Minerva bespraken we reeds een open label RCT waarbij men een spectaculaire daling zag van 67% (NNT 11) van het aantal coronaire aandoeningen bij een kleine geselecteerde groep patiënten die colchicine toegevoegd kreeg aan een standaardbehandeling met statine, plaatjesremmer en antihypertensivum (8,9). Wegens de beperkingen van de studie (open label, beperkt aantal geïncludeerde patiënten op basis van angiografische criteria) hadden we enige reserve bij de veralgemening van het gebruik van colchicine bij de behandeling van postinfarctpatiënten.

Een recente placebogecontroleerde dubbelblinde RCT evalueerde de waarde van colchicine post infarct bij een grote groep patiënten (10). De rekrutering verliep gespreid over 162 centra en 12 landen. Men includeerde 4 745 patiënten die binnen een periode van 30 dagen een hartinfarct hadden doorgemaakt, waarbij alle geplande percutane revascularisatieprocedures waren uitgevoerd en een behandeling volgens de geldende richtlijnen was opgestart. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 60,6 jaar, er waren 19,2% vrouwen, 20,2% had diabetes en 93% onderging een PTCA. Op een geblindeerde manier randomiseerde men de patiënten in twee groepen: 2 366 patiënten kregen dagelijks 0,5 mg colchicine toegevoegd aan de standaardbehandeling, 2 379 patiënten kregen placebo. De standaardbehandeling in beide groepen bestond uit aspirine (99%), een andere plaatjesremmer (98%), een statine (99%) en een bèta-blokker (89%). De gemiddelde opvolging liep over 22,6 maanden en in beide groepen bedroeg de studie-uitval ongeveer 6%. Er werd een **intention-to-treat-analyse** uitgevoerd. De primaire samengestelde uitkomstmaat (de som van cardiovasculair overlijden, reanimatie na hartstilstand, myocardinfarct, CVA, dringende hospitalisatie wegens angina pectoris uitmondend in revascularisatie) kwam voor bij 5,5% van de patiënten in de colchicinegroep versus bij 7,1% in de placebogroep (HR 0,77 met 95% BI van 0,62 tot 0,96; NNT 62). Wat de secundaire uitkomstmaten (elk element van het primaire eindpunt afzonderlijk) betreft, was er enkel voor CVA (0,2% versus 0,8%) en voor acute hospitalisatie met PTCA (1,1% versus 2,1%) een statistisch significante daling in het voordeel van colchicine (respectievelijk HR 0,26 (95% BI van 0,10 tot 0,70) en HR 0,50 (95% BI van 0,31 tot 0,81)). Er was geen verschil in het totale aantal ongewenste effecten. Nausea, flatulentie en pneumonie kwamen wel statistisch significant frequenter voor in de colchicinegroep. Het effect van colchicine op de uitkomstmaten in deze studie is volgens de auteurs onafhankelijk van het gekende effect op pericarditis. Postinfarctpericarditis is namelijk een probleem dat zich voordoet kort na het infarct en gemiddeld werden de patiënten in de studie 13,5 dagen na het doormaken van hun myocardinfarct geïncludeerd. De relatieve korte duur van deze studie liet niet toe effecten van colchicine op lange termijn te evalueren en ook niet om de precieze bijdrage van de verschillende componenten van het samengestelde eindpunt te evalueren. Wat de extrapolatie naar de klinische praktijk betreft, is het ook belangrijk om de exclusiecriteria te vermelden: ernstig hartfalen, ejectionfracie <35%, CVA doorgemaakt binnen de voorbije 3 maanden, type 2-myocardinfarct, coronaire bypasschirurgie (CABG) gepland of doorgemaakt in de voorbije 3 jaren, kanker gehad in de voorbije 3 jaren, inflammatoir darmlijden, neuromusculaire aandoening of verhoogd creatininekinase, hematologische aandoeningen, ernstige nierinsufficiëntie, behandeling met systemische corticosteroïden, overgevoeligheid voor colchicine, ernstige leverziekte, alcohol- en drugverslaving. Het

is duidelijk dat deze exclusiecriteria in belangrijke mate beperkend zullen zijn voor de groep van patiënten die voor deze behandeling in aanmerking komt.

Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met een ruime onderzoekspopulatie toont aan dat een lage dosis colchicine gedurende ongeveer 2 jaar het risico op een samengesteld eindpunt van ischemische cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt bij patiënten die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt. De uitgebreide exclusiecriteria en de relatief korte follow-up bemoeilijken de vertaling van dit resultaat naar de klinische praktijk.

Voor de praktijk

Elke patiënt met een recent myocardinfarct moet volgens de huidige richtlijnen (11) een behandeling krijgen met aspirine 100 mg per dag (of clopidogrel 75 mg per dag voor patiënten met aspirineallergie), een P2Y₁₂-receptorantagonist (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) (gedurende 12 maanden of meer bij verhoogd risico op ischemie zonder verhoogd bloedingsrisico (12,13)) en een statine. De hier beschreven RCT bij een grote groep geselecteerde postinfarctpatiënten toont aan dat de toevoeging van een dagelijkse dosis colchicine 0,5 mg gedurende ongeveer 2 jaar aan deze standaardtherapie het risico op ischemische cardiovasculaire gebeurtenissen verder verlaagt. Belangrijke vragen zoals hoelang deze behandeling moet verdergezet worden en welke subgroep van patiënten de beste risico-batenbalans heeft, blijven nog onbeantwoord. Voorlopig is colchicine voor deze indicatie nog off-label in België.

Referenties

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95. DOI: 10.1056/NEJMra043430
2. Lemiengre M. Colchicine: nieuwe jeugd voor een oude tante. [Editoriaal] *Minerva* 2013;12(10):118.
3. Giugliano GR, Guigliano RP, Gibson CM, Kuntz. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1055-9. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00148-6
4. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607
5. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
6. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
7. Crittenden DB, Lehman RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39:1458-64. DOI: 10.3899/jrheum.111533
8. Christiaens T. Lage dosis colchicine voor secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten? *Minerva* 2013;125(10):119-20.
9. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
10. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
11. Acuut coronair syndroom en myocardinfarct. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 16/03/2017. Laatste contextnazicht: 18/02/2019.
12. Chevalier P. Nut van langdurige duale antiaggregerende behandeling na een myocardinfarct? *Minerva bondig* 15/06/2016.
13. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv443