

Efficacia e sicurezza della colchicina a basso dosaggio dopo infarto del miocardio: lo studio COLCOT

Fonte: 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.

Prove sperimentali e cliniche supportano il ruolo dell'infiammazione nell'aterosclerosi e le sue complicanze. La colchicina è un potente farmaco antinfiammatorio, somministrato per via orale, attualmente indicato per il trattamento della gotta e della pericardite. Pertanto, Tardif J.C. ed i suoi Colleghi hanno eseguito uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, su pazienti reclutati entro 30 giorni da un infarto acuto del miocardio. I partecipanti allo studio sono stati assegnati in modo casuale a ricevere colchicina a basso dosaggio (0,5 mg una volta al giorno) o placebo.

Sono stati esclusi i pazienti con scompenso cardiaco grave, una frazione di eiezione ventricolo sinistro inferiore al 35%, uno ictus nei 3 mesi precedenti all'infarto miocardico acuto, un pregresso intervento chirurgico di bypass coronarico entro i precedenti 3 anni o che fosse già stato pianificato, una storia di cancro non cutaneo nei 3 anni precedenti, una malattia infiammatoria intestinale o diarrea cronica, malattia neuromuscolare o livelli non transitori di creatin-chinasi superiori a tre volte il limite superiore dell'intervallo normale (a meno che non fosse dovuto all'infarto), significative anomalie cliniche non transitorie ematologiche, grave malattia renale con un livello sierico di creatinina superiore a due volte il limite superiore dell'intervallo normale; grave malattia epatica, abuso di droghe o alcol, terapia a lungo termine con glucocorticoidi attuale o pianificato o storia nota di sensibilità clinicamente significativa alla colchicina.

L'*outcome* di efficacia primaria era costituito da un composito di morte per cause cardiovascolari, arresto cardiaco rianimato, infarto miocardico, ictus o ricovero urgente per angina che comportava rivascolarizzazione coronarica. Inoltre, è stato analizzato ciascun componente dell'*end-point* primario, nonché la sicurezza del trattamento.

Sono stati così arruolati 4,745 pazienti; 2,366 pazienti sono stati assegnati al gruppo di trattamento con colchicina e 2,379 al gruppo placebo. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 22,6 mesi. L'*end-point* primario si è verificato nel 5,5% dei pazienti trattati con colchicina, rispetto al 7,1% di quelli del gruppo placebo [hazard ratio (HR), 0,77; intervallo di confidenza (CI) al 95%, da 0,61 a 0,96; P=0,02]. L'HR dimostrato per l'*end-point* di morte per cause cardiovascolari è stato 0,84 (IC al 95%, Da 0,46 a 1,52), 0,83 (IC al 95%, da 0,25 a 2,73) per l'arresto cardiaco rianimato, 0,91 (IC al 95%, 0,68-1,21) per l'infarto del miocardio, 0,26 (IC al 95%, da 0,10 a 0,70) per l'ictus e 0,50 (IC al 95%, da 0,31 a 0,81) per ricovero urgente per angina esitata in rivascolarizzazione coronarica. La

diarrea, complicità maggiore all'uso della colchicina, è stata segnalata nel 9,7% dei pazienti, mentre nell'8,9% per quelli nel gruppo con placebo ($P = 0,35$). La polmonite è stata segnalata come un evento avverso grave nello 0,9% dei pazienti nel gruppo colchicina e nello 0,4% di quelli nel gruppo placebo ($P = 0,03$). In conclusione, tra i pazienti con un recente infarto del miocardio, la somministrazione giornaliera di colchicina alla dose di 0,5 mg ha portato ad un rischio significativamente più basso di eventi cardiovascolari ischemici rispetto al gruppo trattato con placebo. Questi risultati sembrerebbero essere dovuti principalmente ad una minore incidenza di ictus e ricoveri urgenti per angina con necessità di rivascolarizzazione coronarica. Questi risultati sono stati osservati su di un *background* terapeutico di farmaci appropriati, tra cui aspirina, associata ad un secondo agente antiplastrinico e statina nel 98-99% dei pazienti. Inoltre, nel 93% dei pazienti è stato eseguito un intervento coronarico percutaneo.

Nello studio COLCOT, i benefici della colchicina per quanto riguarda gli *endpoint* cardiovascolari sono praticamente sovrapponibili a quelli ottenuti con l'utilizzo di canakinumab nello studio CANTOS. Nel piccolo sottogruppo di pazienti in cui questi dati erano disponibili, è stata osservata una riduzione $> 65\%$ del livello di proteina C-reattiva e del numero dei globuli bianchi circolanti nei primi 6 mesi dopo l'infarto del miocardio, anche se la differenza tra i due gruppi di studio non è risultata statisticamente significativa. Questi risultati devono tuttavia essere interpretati con cautela dato che si trattava solo di un piccolo sottogruppo in cui i dosaggi non avvenivano seguendo la randomizzazione.

Queste osservazioni non riducono però l'importanza generale dell'infiammazione nell'aterosclerosi, né dovrebbero interrompere gli sforzi per trovare agenti antinfiammatori più efficaci con migliori profili di effetti collaterali. Infatti, l'inibizione diretta dell'interleuchina-1 β con canakinumab ha sì ridotto i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità, ma ha determinato solo un modesto beneficio di efficacia composita, guidato principalmente dall'infarto del miocardio, mostrando invece un rischio di infezione preoccupante; mentre, la colchicina, non ha determinato una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva in maniera statisticamente significativa, e soprattutto questo *trend* è stato registrato in entrambi i gruppi (placebo e colchicina), con un modesto beneficio in termini di efficacia composita, sebbene guidato principalmente dall'angina come *endpoint*. Inoltre, le diverse popolazioni di pazienti coinvolte nei due studi - subito dopo l'infarto del miocardio nel COLCOT e la malattia coronarica stabile nel CANTOS - potrebbero aver influenzato la relazione tra i biomarcatori dell'infiammazione e gli effetti dei trattamenti sugli *endpoint* ischemici. Tuttavia, questi risultati non devono scoraggiarci, ma anzi, dovrebbero spronare i ricercatori a riconsiderare i meccanismi dell'infiammazione stessa, se questa sia il miglior *target* terapeutico o se esistono opportunità per identificare e comprendere meglio i processi

patofisiologici ed i mediatori infiammatori che guidano l'aterosclerosi, al fine di poter intervenire a monte, prevenendola.