

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Colchicina in pazienti con coronaropatia cronica

#### Introduzione

È ben riconosciuto il ruolo centrale dell'infiammazione nella progressione della malattia coronarica. Lo studio CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*), che ha coinvolto pazienti con storia di infarto miocardico (IMA) e aumento basale della proteina C reattiva, ha evidenziato per la prima volta la possibilità che la terapia anti-infiammatoria possa migliorare gli esiti cardio-vascolari (CV), dimostrando un minor numero di recidive di eventi CV nei pazienti trattati con canakinumab rispetto a quelli sottoposti a *placebo* (1). Tuttavia, il vantaggio non è stato confermato in un altro studio clinico che ha utilizzato il metotrexate in pazienti con coronaropatia cronica (2).

La colchicina è un farmaco anti-infiammatorio estratto dal croco autunnale (*Colchicum-autumnale*), utilizzato già dagli egiziani e dagli antichi greci. In contrasto con l'inibizione selettiva dell'interleuchina-1 $\beta$  del canakinumab, la colchicina ha ampi effetti cellulari, che includono l'inibizione della polimerizzazione della tubulina e l'alterazione della reattività dei leucociti. Nello studio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), che coinvolgeva pazienti che avevano avuto un IMA nei 30 giorni precedenti, il raggiungimento di un *end-point* composito (morte CV, arresto cardiaco rianimato, IMA, *ictus* o ricovero urgente per angina con rivascolarizzazione coronarica) era meno frequente nei trattati con colchicina 0.5 mg/die rispetto al braccio *placebo* (3).

In un precedente studio sulla colchicina a basso dosaggio (LoDoCo), in pazienti con coronaropatia cronica, il rischio di eventi CV acuti era inferiore nel braccio di trattamento (colchicina 0.5 mg/die) rispetto al *placebo* (4). Si trattava però di uno studio in aperto che aveva coinvolto solo 532 pazienti.

#### Lo studio LoDoCo2 (5)

È stato disegnato per avere conferma dei risultati dello studio LoDoCo.

**Disegno:** 5522 pazienti con coronaropatia cronica sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere 0.5 mg/die di colchicina o *placebo*.

**End-point primario:** composito di morte CV, IMA spontaneo (non procedurale), *ictus* ischemico o rivascolarizzazione coronarica guidata dall'ischemia.

**End-point secondario:** composito di morte CV, IMA spontaneo o *ictus* ischemico.

**Risultati:** dopo un *follow-up* mediano di 28.6 mesi, si è verificato un evento di *end-point* primario in 187 pazienti nel braccio colchicina (6.8%) vs 264 pazienti nel braccio *placebo* (9.6%) (incidenza 2.5 vs 3.6 eventi/100 persone-anno, HR 0.69, IC95% 0.57-0.83, P < 0.001). Si è verificato un evento di *end-point* secondario, rispettivamente in 115 (4.2%) vs 157 (5.7%) pazienti (incidenza 1.5 vs 2.1 eventi/100 persone-anno, HR 0.72, IC95% 0.57-0.92, P = 0.007). Erano significativamente inferiori con la colchicina anche i tassi di IMA o rivascolarizzazione coronarica da ischemia (*end-point* composito), morte CV o IMA spontaneo (*end-point* composito), rivascolarizzazione coronarica da ischemia, IMA spontaneo. L'incidenza di morte per cause non CV era maggiore nel gruppo colchicina: 0.7 vs 0.5 eventi/100 persone-anno, HR 1.51, IC95% 0.99-2.31 (NS). Il trattamento con colchicina è stato ben tollerato e si è registrato solo un modesto aumento del rischio di mialgie (HR 1.15, IC95% 1.01-1.31).

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Commento

In pazienti con coronaropatia cronica, che già in gran parte ricevevano una terapie di prevenzione secondaria classica, 0.5 mg/die di colchicina hanno determinato un rischio relativo inferiore del 31% sull'*end-point* primario. Gli effetti della colchicina sembrano coerenti per ogni componente dell'*end-point* primario e per tutti gli *end-point* compositi secondari.

Il maggior tasso di morte per qualsiasi causa e morte non CV con la colchicina non raggiungeva la significatività e potrebbe essere dovuto semplicemente al caso, come mostrato dall'intervallo di confidenza, anche se un HR 1.51 non è da sottovalutare.

Comunque, l'ampiezza del beneficio del basso dosaggio di colchicina nello studio LoDoCo2 è coerente col beneficio mostrato in precedenti studi con terapie anti-infiammatorie e in precedenti studi di prevenzione secondaria, con uso di ipolipemizzanti, abbassamento della pressione arteriosa e terapie anti-trombotiche. Inoltre, il beneficio è stato osservato nei pazienti che già ricevevano una terapia con questi agenti. Infine, i vantaggi sono emersi precocemente e si sono mantenuti durante il corso dello studio, senza segni di attenuazione del beneficio fino a 5 anni di trattamento. Le singole cause di morte non consentono un'interpretazione chiara di questa scoperta.

### Bibliografia

1. Ridker PM, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med [2017](#), [377](#): 1119-31.
2. Ridker PM, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N Engl J Med [2019](#), [380](#): 752-62.
3. Tardif J-C, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med [2019](#); [381](#): 2497-505.
4. Nidorf SM, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol [2013](#), [61](#): 404-10.
5. Nidorf SM, et al, for the LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med [2020](#), [383](#): 1838-47.