

La colchicina a basse dosi previene gli eventi ischemici cardiovascolari dopo infarto miocardico: i risultati dello studio COLCOT

La colchicina, antinfiammatorio comunemente indicato per gotta e pericardite, può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari ischemici in pazienti con recente infarto miocardico (IM); questi i risultati dello studio COLCOT, recentemente presentato al congresso annuale dell'*American Heart Association* (AHA 2019) e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*.

4745 pazienti (età media 60.6 anni; 19.2% donne) con recente infarto (da meno di 30 giorni, media d'arruolamento 13.5 giorni dopo l'IM) sono stati randomizzati a colchicina (0.5 mg una volta al giorno, n=2366) o placebo (n=2379). Il 93% dei pazienti era stato sottoposto a intervento coronarico percutaneo (PCI), il 98% dei pazienti era in duplice terapia antiaggregante, il 99% in terapia con statine e circa l'89% con beta-bloccanti.

L'endpoint primario di efficacia costituito da un composito di morte per cause cardiovascolari, arresto cardiaco rianimato, IM, ictus o riospedalizzazione urgente per angina con conseguente rivascolarizzazione coronarica si è verificato, all'analisi *intention-to-treat*, ad un follow-up mediano di quasi due anni, nel 5.5% dei pazienti nel gruppo colchicina rispetto al 7.1% di quelli nel gruppo placebo (hazard ratio [HR] 0.77; intervallo di confidenza [IC] al 95% da 0.61 a 0.96; P = 0.02). Questo risultato è stato confermato anche in analisi aggiustate e *per-protocol*. Per quanto riguarda i singoli componenti dell'endpoint primario, sono risultati significativamente minori nel gruppo colchicina i soli ictus (HR 0.26, IC al 95%, da 0.10 a 0.70) e ricovero urgente per angina e conseguente PCI (HR 0.50, IC al 95%, da 0.31 a 0.81), mentre morte per cause cardiovascolari (HR 0.84, IC al 95%, da 0.46 a 1.52), arresto cardiaco rianimato (HR 0.83, IC al 95%, da 0.25 a 2.73) e IM (HR 0.91, IC al 95%, da 0.68 a 1.21) non hanno evidenziato differenze significative nei due gruppi.

In merito a tollerabilità e sicurezza, le interruzioni del trattamento per eventi indesiderati non differivano tra gli utilizzatori di colchicina e placebo. Eventi avversi gravi erano ugualmente comuni tra i due bracci dello studio, sebbene la polmonite fosse più comune nel gruppo colchicina (0.9% vs 0.4%; P = 0,03). Inoltre i pazienti nel gruppo colchicina avevano maggiori probabilità di provare nausea (1.8% vs 1.0%; P = 0.02). Diarrea è stata segnalata nel 9.7% dei pazienti nel gruppo colchicina e nell'8.9% di quelli nel gruppo placebo (P = 0.35).

Nel corso della sessione di presentazione dei risultati, il principal investigator dello studio Jean-Claude Tardif, del Montreal Heart Institute (Canada), ha affermato «vi sono ampie prove a sostegno del ruolo dell'infiammazione nell'aterosclerosi e delle sue complicanze». Questi ultimi dati effettivamente arrivano due anni dopo che lo studio CANTOS ha suscitato attenzione al Congresso della European Society of Cardiology, mostrando una riduzione dei principali eventi cardiovascolari con l'anticorpo monoclonale umanizzato canakinumab, inibitore dell'interleuchina 1- β , in pazienti con cardiopatia ischemica stabile post-infartuale ed elevati livelli di proteina C reattiva. La diffusione di tale terapia è stata comunque limitata dal basso rapporto beneficio-rischio e dall'elevato costo. Come affermato dallo stesso Tardif, la colchicina si configurerebbe invece come un approccio terapeutico "low-tech", di relativo basso costo, ampia disponibilità e buon profilo di sicurezza. Un precedente analogo tentativo era già stato tentato senza efficacia nel trial CIRT con metotrexato a basse dosi. Va sottolineato comunque che il beneficio osservato con colchicina è stato prevalentemente dovuto alla riduzione di ictus e ospedalizzazioni urgenti per angina instabile, mentre non vi è stato impatto significativo su morte cardiovascolare ed IM. Inoltre rimangono dubbi circa la reale applicabilità nella pratica clinica di tali risultati: difatti il 19% circa dei pazienti di entrambi i gruppi ha interrotto precocemente il

trattamento, si è osservata una percentuale relativamente elevata (2.5%) di drop-out per i quali non sono disponibili informazioni di follow-up, ed infine desta perplessità l'elevato tasso di polmoniti riscontrate nel gruppo colchicina.

In ogni caso, «i risultati di COLCOT si applicano ai pazienti che hanno recentemente subito un recente infarto miocardico» ha specificato Tardif. «Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare i benefici della colchicina in altri pazienti ad alto rischio». Per colmare questa lacuna di conoscenza, i ricercatori stanno lanciando la sperimentazione COLCOT-T2D su 10.000 pazienti con diabete di tipo 2 senza CAD nota. Già in precedenza, lo studio LoDoCo aveva dimostrato che, alla stessa bassa dose di 0.5 mg, la colchicina riduceva il rischio di eventi cardiovascolari nel contesto di una coronaropatia stabile, ma questo studio era limitato a soli 532 pazienti e non prevedeva un controllo con placebo.

Fonte:

Tardif JC et al. N Engl J Med 2019, 381 (26), 2497-2505