

ÚJ CÉLPONTOK AZ ATHEROSCLEROSIS KEZELÉSÉBEN

CSÁSZÁR ALBERT

RIZIKÓFAKTOROK
(HIPERTÓNIA, DIABETESZ, HIPERKOLESZTERINÉMIA,...)



KEZELÉS
1.



KÓROS ÉRTÉKEK
(INADEKVÁT KIVITELEZÉS)



NORMÁL ÉRTÉKEK



40-50 %-OS KV VÉGPONT CSÖKKENÉS=
50-60 %-OS REZIDUÁLIS RIZIKÓ=
KIVÁLTOTT IMMUNPATOLÓGIAI FOLYAMAT
(KRÓNIKUS GYULLADÁS) RIZIKÓ



KEZELÉS
2.

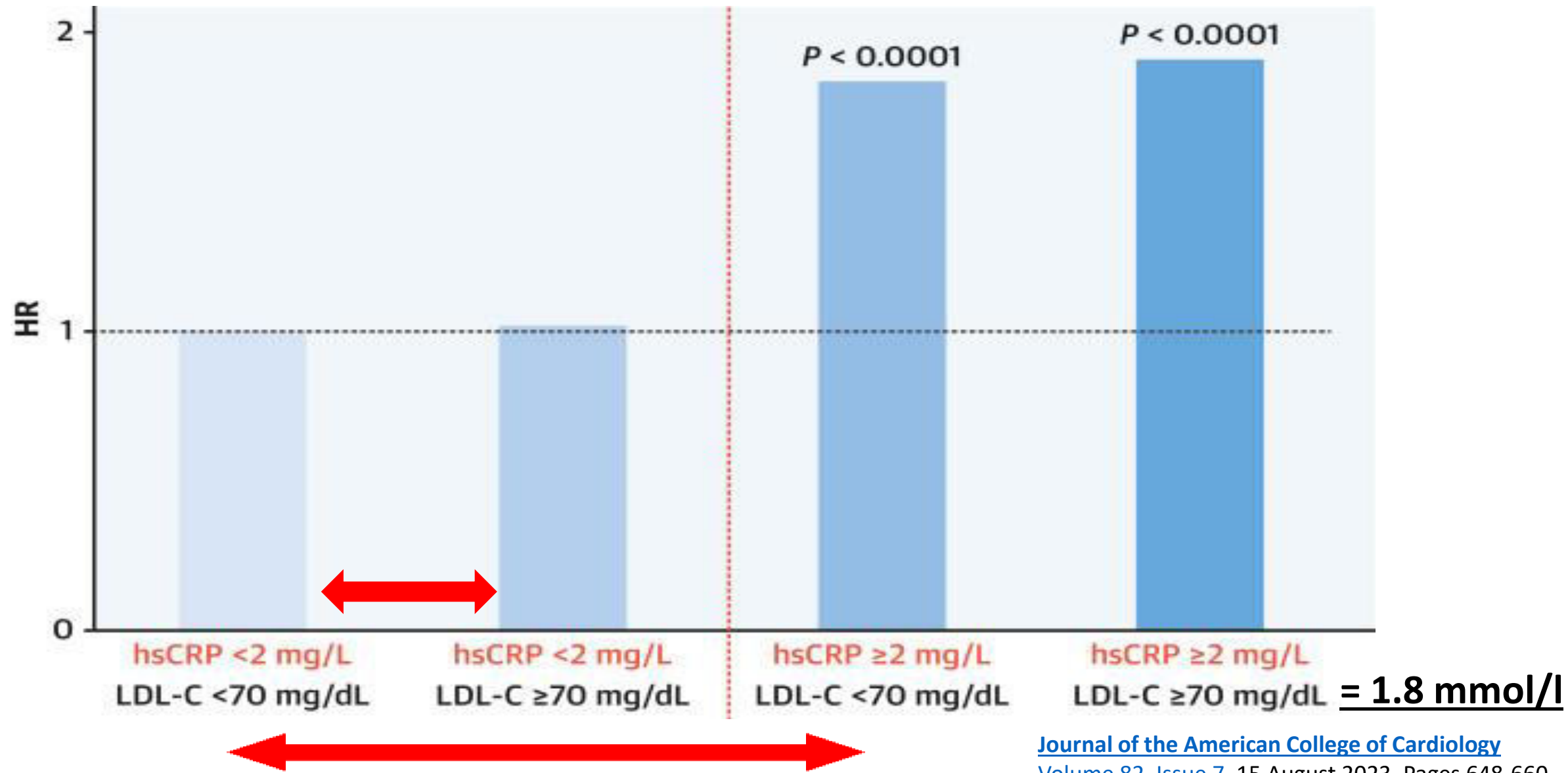
PARADIGMA VÁLTÁS

Klaszikus rizikófaktorok kezelése

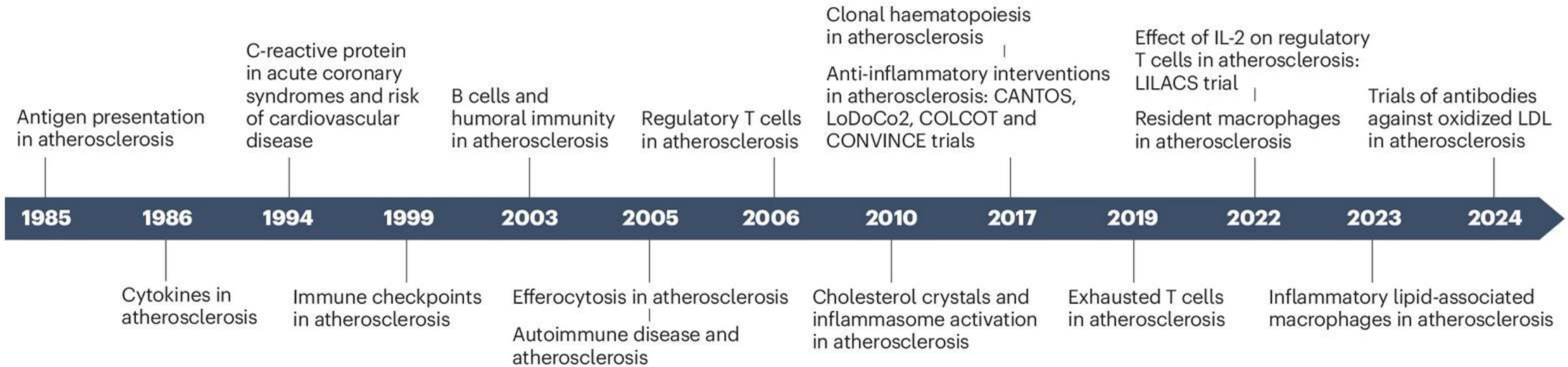
**Patofiziológiai folyamatok blokkolása
(hs CRP szint mérés)**

Regenerációs mechanizmusok aktiválása

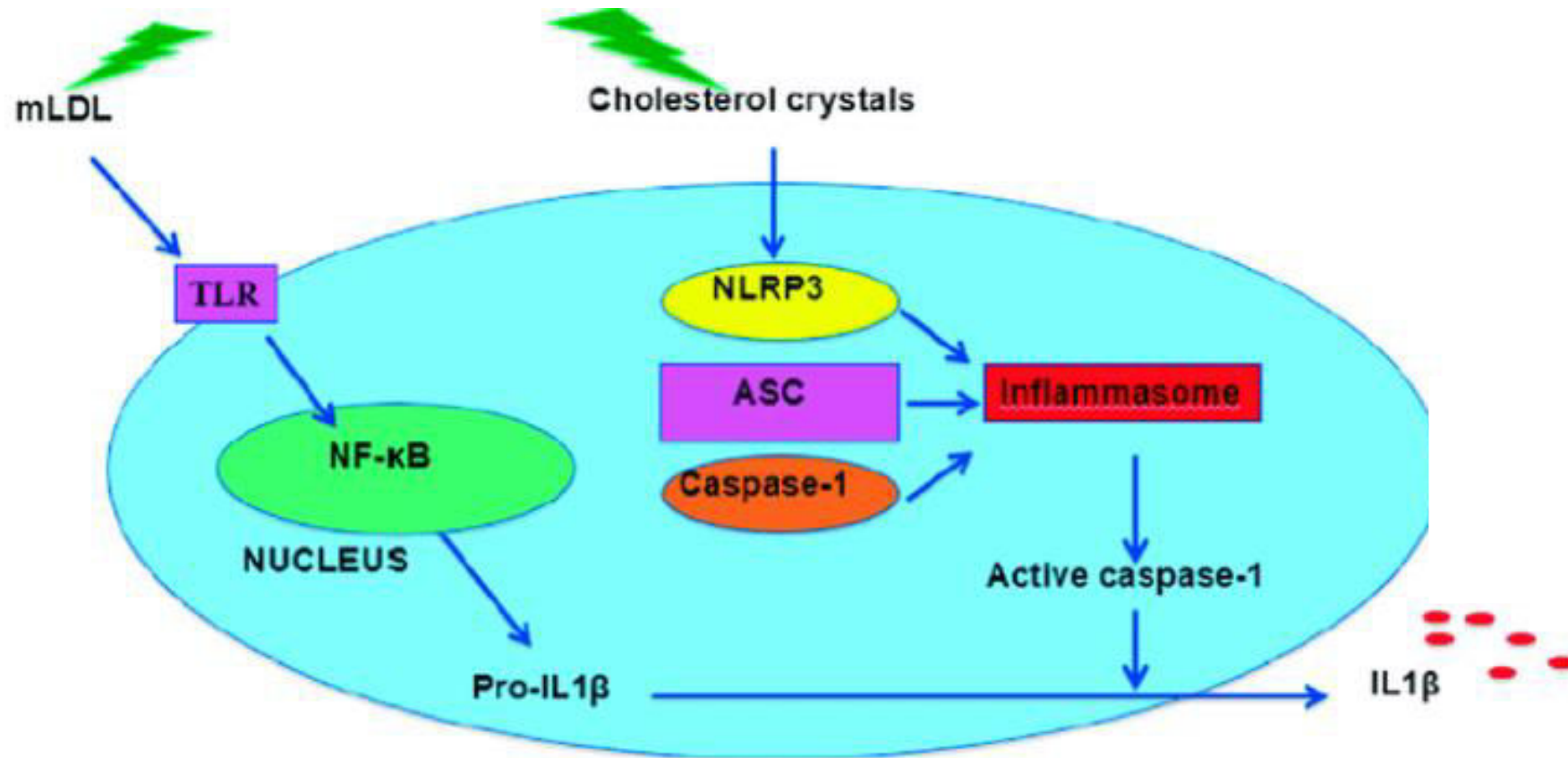
STATIN TERÁPIA UTÁN



ATHEROIMMUNOLOGY

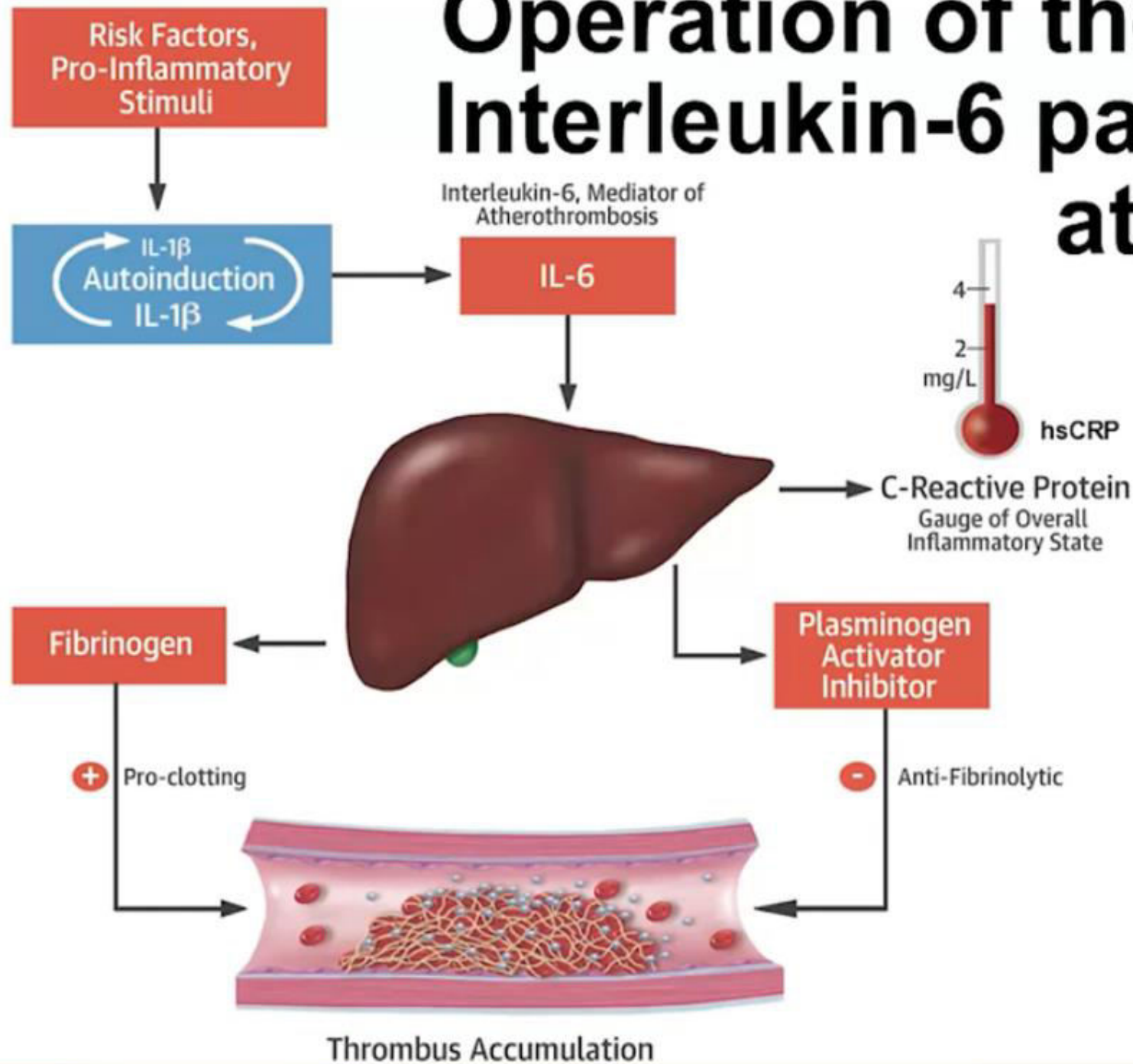


ÉRFAI GYULLADÁS EGYIK FORMÁJA – INTERLEUKIN 1BÉTA

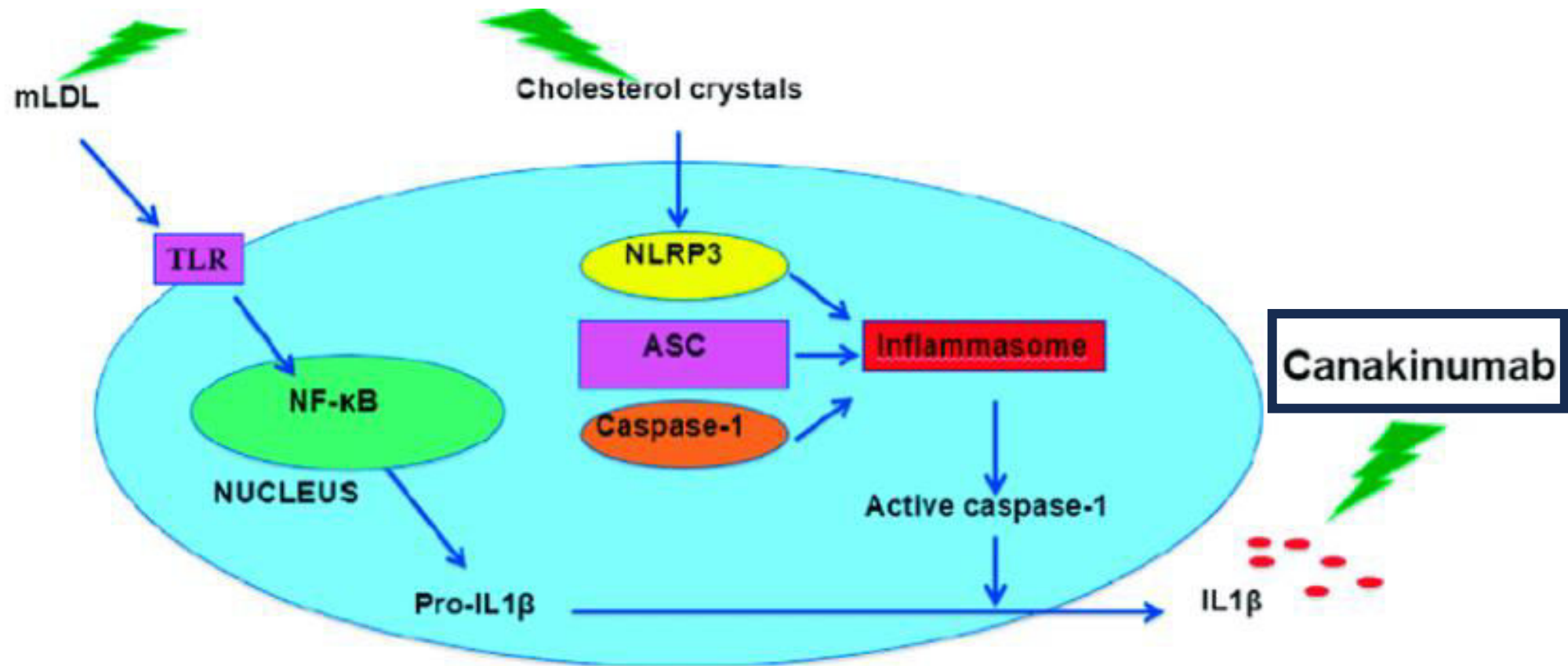


GRANULOCITA, MAKROFÁG, ENDOTEL

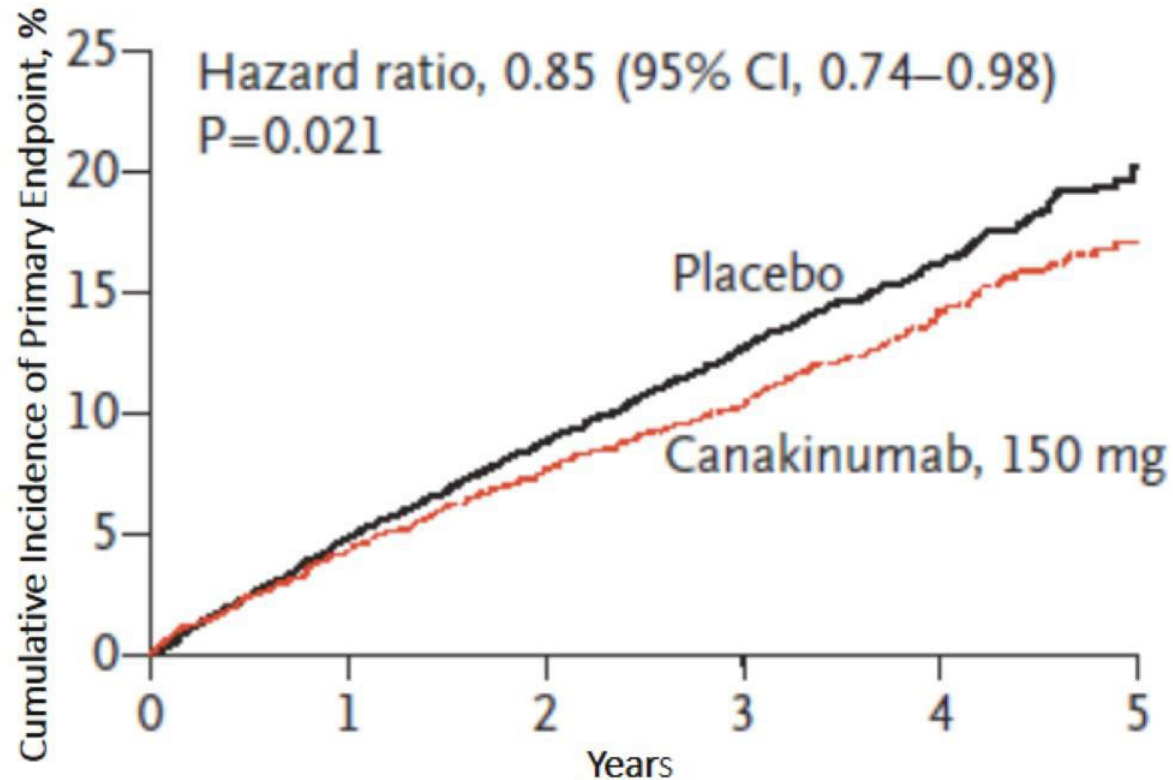
Operation of the Interleukin-1 β -Interleukin-6 pathway in human atherothrombosis



Libby
IL-1 β as a Target for
Therapy JACC
2017;70:2278



CANTOS Trial: Primary Endpoint Results



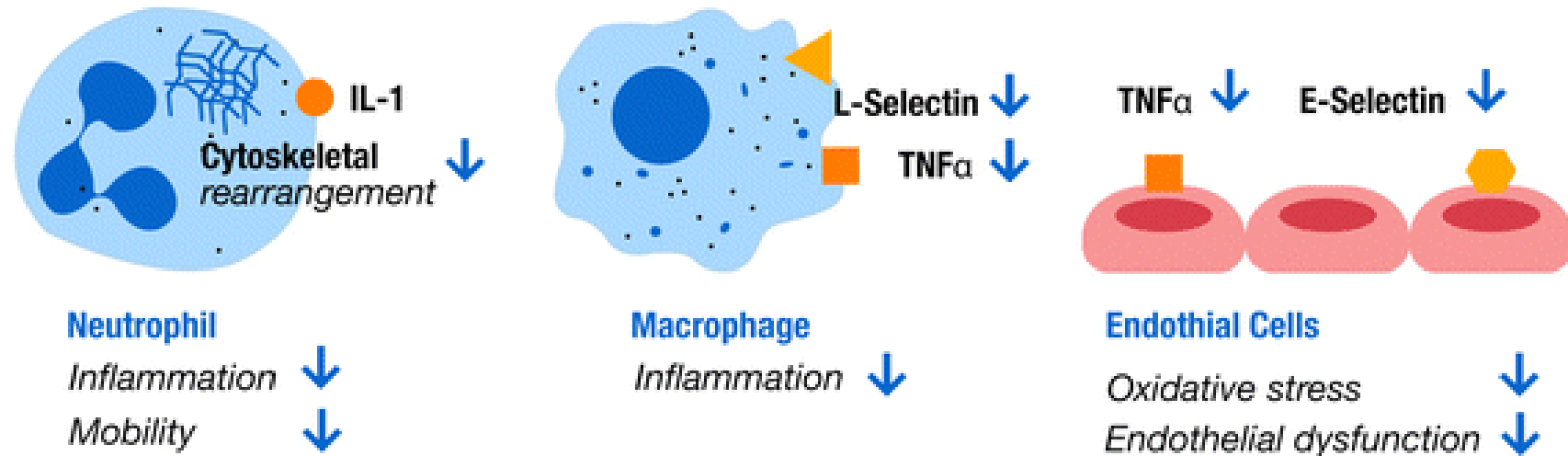
At a median follow-up of 3.7 years, the incidence rate for the primary endpoint (nonfatal MI, nonfatal stroke, or CV death) was 4.50 events per 100 person-years in the placebo group vs 3.86 events per 100 person-years in the 150 mg group, and 3.90 events per 100 person-years in the 300 mg group. Patients with greater reductions in hs-CRP had greater CV risk reduction.

Colchicine

MECHANISMS



CELLULAR COMPONENTS



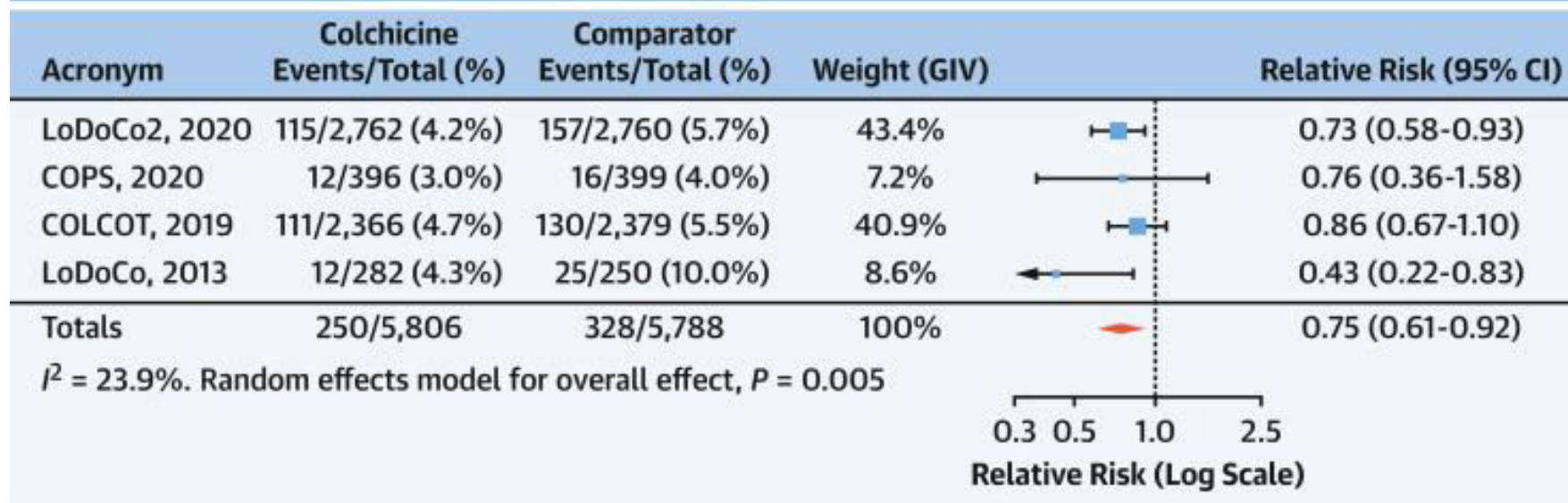
EFFECTS

Plaque stability ↑

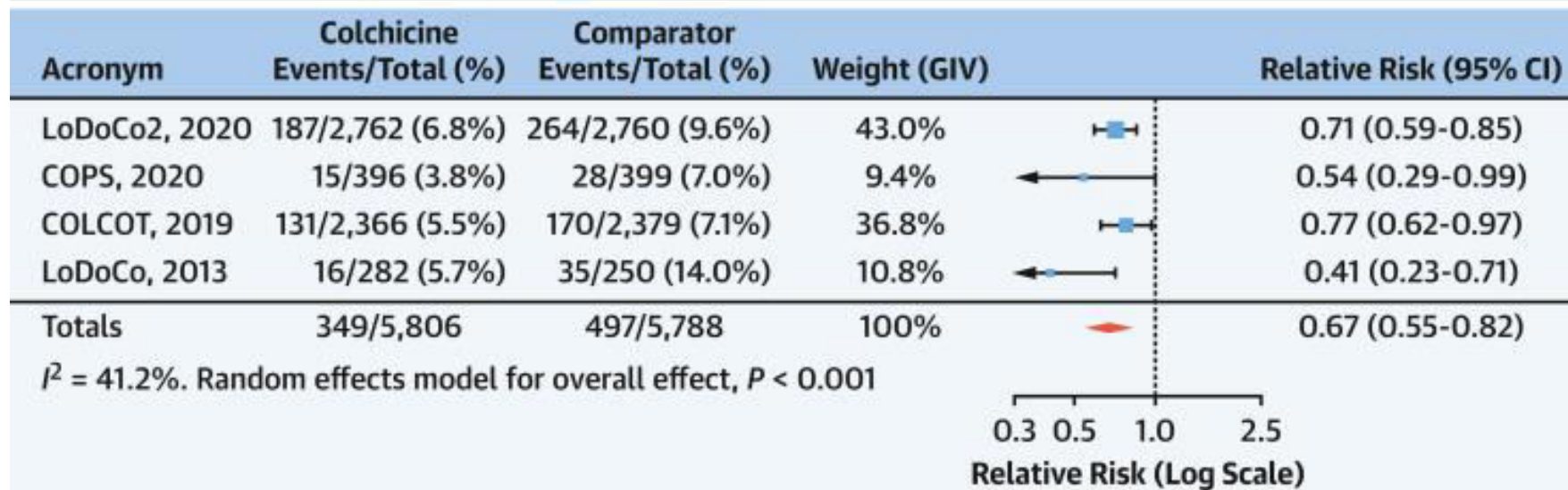
Plaque progression ↓

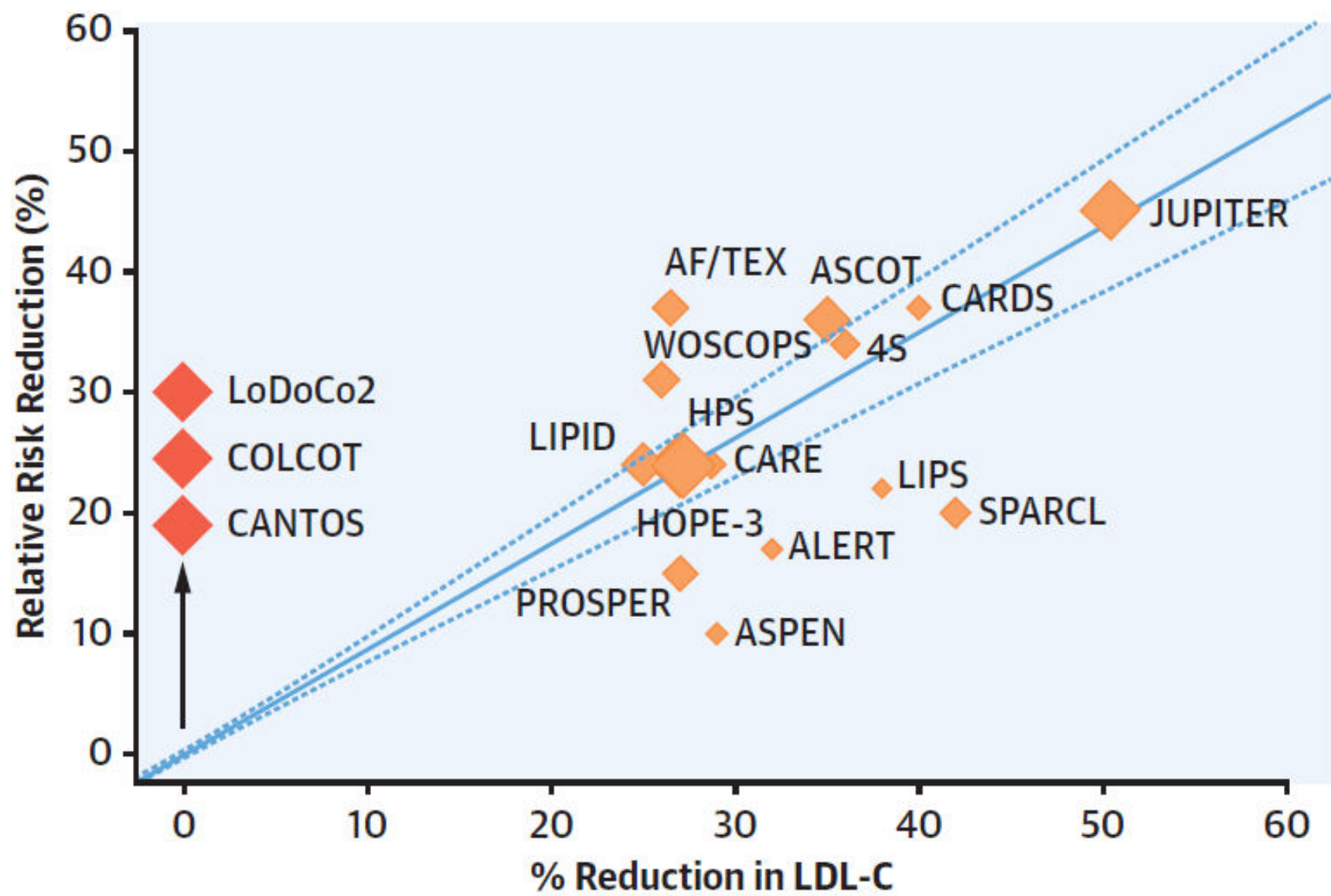
Plaque ruptures ↓

Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death



Myocardial Infarction, Stroke, Coronary Revascularization, or Cardiovascular Death







ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) **42**, 3227–3337

doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Occasionally, recurrent CVD risk is very high despite maximum (tolerated) conventional treatments. In such cases, novel but less well-established preventive treatments such as dual antithrombotic pathway inhibition,⁸³ icosapent ethyl,⁸⁴ or anti-inflammatory therapy with colchicine (see [section 4.10](#))^{85,86} may be considered.

4.10. Anti-inflammatory therapy

Recommendation for anti-inflammatory therapy

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Low-dose colchicine (0.5 mg o.d.) may be considered in secondary prevention of CVD, particularly if other risk factors are insufficiently controlled or if recurrent CVD events occur under optimal therapy. ^{85,86}	IIb	A

2023. FDA ENGEDÉLY

Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety

Stefan Mark Nidorf ^{1*}, **Eldad Ben-Chetrit** ², and **Paul M. Ridker** ³

¹Heart and Vascular Research Institute, Harry Perkins Institute of Medical Research, 3/140 Mounts Bay Rd, Perth, Western Australia 6000; ²Rheumatology Unit, Hadassah—Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel; and ³Center for Cardiovascular Disease Prevention, Divisions of Preventive Medicine and Cardiovascular Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Received 26 September 2023; revised 22 January 2024; accepted 18 March 2024; online publish-ahead-of-print 10 April 2024

HOSSZÚTÁVÚ (2003 – 2023) BIZTONSÁGI ADATOK FOLYAMATOS, VÁLTOZÓ TERÁPIÁS DÓZISÚ COLCHICIN KEZELÉS ESETÉN

ÁLTALÁNOS GYAKORLATBAN

Köszvényes roham, pericarditis, familiáris mediterrán láz (FMF): rövid ideig, nagyobb dózisban alkalmazva

VESEFUNKCIÓ: a colchicin a májban metabolizálódik és az epe, valamint a vesén keresztül választódik ki.

Krónikus vesebetegek colchicin kezelése nem befolyásolta a dialízis indikációnak eljövételét.

Köszvényes 3085 beteget kezeltek >90 napig és a kontroll betegekhez képest 23%-al csökkent a progresszió mértéke.

Felnőttekben FMF esetén napi 3 mg dózisban normális vesefunkcióban biztonságosnak bizonyult.

A LoDoCo2 vizsgálatban az eGFR >45 ml/min/1.73m² csoportban a folyamatos colchicin kezelés nem változtatta meg a vesefunkciót.

A jelenlegi adatok tükrében a <45 ml/min/1.73 m² eGFR állapotban nem ajánlott a colchicin kezelés.

MÁJFUNKCIÓ:

A colchicin a máj által metabolizálódik, így **definitív májbetegség esetén használata nem ajánlott** (pl. krónikus hepatitis C fertőzés), de tény, hogy alkoholos és biliáris cirrhosisban adott folyamatos 1 mg colchicin adása nem okozott mellékhatást. 8659 beteg esetében különböző indikációval alkalmazott folyamatos, terápiás dózisú colchicin a metanalízis alapján nem vezetett hepatotoxicitáshoz.

FMF-ban a colchicin kezelésnél enyhe SGPT fluktuációt észleltek. **CCS-ban sztatín kezelés során enyhe SGPT emelkedés (<3 x ULN) gyakori,** ami független a sztatín dózistól. **> 3 x ULN SGPT érték nem gyakoribb a placebo ághoz viszonyítva.** Így csak abban az esetben szükséges a colchicin adásának időszakos felfüggesztése, ha szignifikáns az SGPT emelkedés, különösen GGT növekedéssel együtt, majd ezek követése ajánlott.

A **LoDoCo2 és a COLCOT** tanulmányokban minden résztvevő sztatint szedett, és hepatotoxicitás nem fordult elő.

MIELOSZUPRESSZIÓ:

Súlyos colchicin túladagolás esetén (>0.18 mg/kg) minden sejtvonalat érintő mieloszupresszió létrejöhet. Ezzel szemben **kisdózisú folyamatos colchicin terápia során ennek minimális előfordulása azonos a placebo ág adataival.**

Az irodalomban található 47 eset mindegyikében > 1mg/nap adagot alkalmaztak köszvényes rohamban, vagy FMF-ben, amely kivétel nélkül **az ajánlott dózist meghaladta.** Sok esetben krónikus veseelégtelenségben, vagy a nem ajánlott CYP3A4, vagy P-gp eflux transzporter inhibitorok együtt adásakor léptek fel. Mindazonáltal az esetek döntő többsége **7-10 nappal a colchicin felfüggesztését követően rendeződött.**

A colchicin anti-atheroscleroticus előnyös mivolta minden bizonnyal összefügg a neutrofil leukocitákat érintő gátló hatással. FMF-ben szenvedő gyermekek 2 mg/nap colchicin kezelése során 11%-ban fordult elő neutropenia.

A **sztatín kezelt kardiovaszkuláris betegek**nél adott alacsony dózisú colchicin kezelés során a neutropénia megjelenése **nem különbözött a placebo ágon lévők adataival.**

MIOTOXICITÁS:

MIALGIA, TÜNETMENTES ENYHE CK EMELKEDÉS (sztatin kezeltek): placeboval azonos gyakoriság.

MIO-NEUROPÁTIA: alacsony colchicin dózison az egész világon 6 esetet írtak le, mindegyiknél konkomittált trigger volt, mindegyik átmeneti jelenség

IZOLÁLT NEUROPÁTIA: placeboval azonos (12 eset)

MYOSITIS, RHABDOMYOLYSIS: 674 köszvényes betegből 188 sztatint is kapott. 12 esetben lépett fel myopathia (ebből 5 sztatint is szedő), mindegyiknél alacsony napi colchicin dózis (0.8-1.8 mg), kivétel nélkül komorbiditás áll fenn. 1.4% vs 2.6% előfordulás $p=0.88$ ns.

CCS betegekben végzett vizsgálatok adatai szerint colchicin és sztatín együttesénél 0.44-1:10 000 beteg életév a rhabdomyolysis létrejötté (< fibrát + sztatín kombo).

AHA (2018) konkomittáló állapot (renális, hepatikus, CYP3A4i) nélkül adható colchicin és sztatín együttese.

INFEKCIÓHAJLAM:

retrospektív kohorsz tanulmány szerint 131 565 köszvényes kezelt betegnél a nem-fatális pneumonia gyakoribb volt, mint az illesztett kontrol csoportban ($n=252\ 763$) és ez független volt a colchicin kezeléstől (6.7 év távlat).

Egy másik eset-kontroll vizsgálat szerint köszvényben a colchicin adásakor a pneumonia többször fordult elő 18.6/ vs 12.6/ 1000 eset-évre vetítve, bár a kezelés tartama nem befolyásolta. A COLCOT elemzés alapján a pneumonia nagyon ritkán fordult elő, bár ez szignifikáns volt (0.9 vs 0.4 %). Viszont a LoDoCo2 adatai szerint nem volt különbség ebben a két ágat viszonyítva.

DAGANATOS BETEGSÉGEK:

CCS betegek 5 éves alacsony dózisú colchicin kezelése során nem volt nagyobb az összesített daganatos betegségek száma a placebohoz képest. 9000 FMF-ben szenvedők 40 éves követése során kevesebb volt a daganatos betegségek megjelenése. Egy további vizsgálat kimutatta, hogy 24050 köszvényes férfi esetében 10 év alatt a daganatok előfordulási aránya kissé nagyobb volt (6.68 vs 6.43%), de a colchichin kezelésben részesülteknél az összes daganatok, különösen a prosztatata és vastagbél eredetűek viszonylatában, lényegesen kisebbnek (15%-al) bizonyult. {Ez az IL-1béta inhibitor antiinflammatorikus kezelés sikereire emlékeztet!}

EGYÉB HATÁSOK:

Colchicin nem befolyásolja a trombocitagátló kezelést, nem okoz trombózist.

Enyhe hasmenés felléphet a kezelés elején, de 1-2 hét alatt általában megszűnik. Gastrointesztinális vérzés nem jelentkezik köszvényes és FMF-as betegeknél, továbbá CAD-os antikoagulált és/vagy trombocitagátlót szedőknél sem.

Nem befolyásolja a sebgyógyulást, a kognitív kapacitást, a férfi fertilitást, a terhességet, a szoptatást, valamint a különböző eredetű halálozások kimeneteleit.

Gyógyszerkölsönhatások területén colchicin toxicitás extrém ritka. Súlyosabb esetekben renális és/vagy hepatikus érintettség mellett CYP3A4-, vagy P-gp erőteljes inhibitorok használata volt megfigyelhető.

2024. ESC IRÁNYELV

Recommendation Table 20 — Recommendations for anti-inflammatory drugs in patients with chronic coronary syndrome (see also Evidence Table 20)

Recommendation	Class ^a	Level ^b
In CCS patients with atherosclerotic CAD, low-dose colchicine (0.5 mg daily) should be considered to reduce myocardial infarction, stroke, and need for revascularization. ^{714–716}	IIa	A

Safe use of long-term low-dose (0.5 mg daily) colchicine

Very safe

Normal renal and
liver function

Temporary hold

Avoid concomitant
use with
Clarithromycin
Ketoconazole
Fluconazole
Cyclosporine
Ritonavir

Avoid or cease

eGFR < 45 mL/min
Cytopenia
Advanced liver dysfunction
CK or ALT > 3xULN

No effect on renal or liver function, risk of bleeding, wound healing, fertility, pregnancy, neonatal health, cognition; no increase in cancer or serious infection

Risk of bone marrow suppression and myotoxicity increases if used with Clarithromycin, Ketoconazole, Fluconazole, Cyclosporine or Ritonavir especially if eGFR falls < 45 mL/min

KONKLÚZIÓ:

ALACSONY DÓZISÚ COLCHICIN (0.5 mg) > 45 ml/min/1.73 m² VESEFUNKCIÓ ESETÉN
BIZTONSÁGGAL ALKALMAZHATÓ SZTATIN KEZELÉS ALATT ÁLLÓ CAD BETEGSÉGBEN
SZENVEDŐK ESETÉBEN

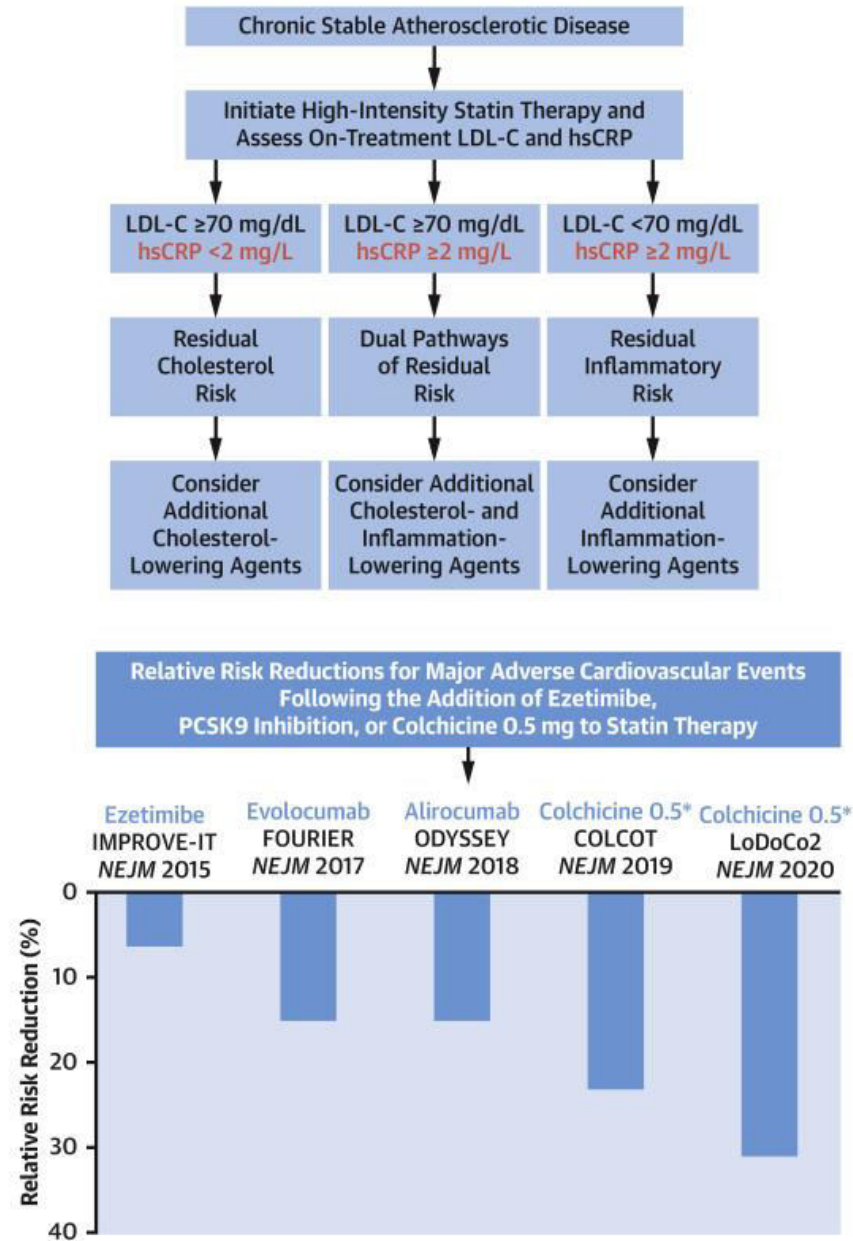
FONTOS BIZTONSÁGI INTÉZKEDÉSEK:

ÉVENTE TÖBBSZÖR, VALAMINT TÖRTÉNÉSEK FELLÉPÉSEKOR VIZIT, ADHERENCIA KONTROL AJÁNLOTT..
A TERÁPIA MEGKEZDÉSEKOR, VAGY DÓZIS VÁLTOZTATÁSKOR **VÉRKÉP, eGFR. MÁJFUNKCIÓ MONITOROZÁS.**
GYÓGYSZER KÖLCSÖNHATÁS ELLENŐRZÉS. MIALGIA ESETÉN CK MÉRÉS.

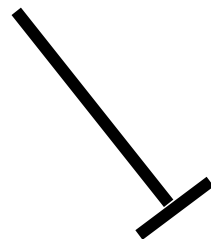
1. LDL CÉLÉRTÉK

2. hs CRP < 2 mg/l

CENTRAL ILLUSTRATION: Managing Residual Inflammatory Risk and Residual Cholesterol Risk in Stable Coronary Disease



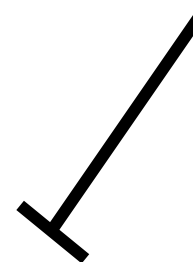
STATIN
PCSK-9i



EPA



SGLT-2i



NLRP3 INFLAMMASZOMA

MULTIPLEX HATÁSMECCHANIZMUS:

METABOLIKUS + ANTIINFLAMMATORIKUS

- AKUT KÖSZVÉNYES ROHAMOK KEZELÉSE

- Felnőttek adagja akut köszvényroham esetén először 2 bevont tabletta (1 mg kolchicin), majd ezt követően 1 óra múlva 1-2 bevont tabletta (0,5-1,0 mg kolchicin). A maximális adag 3-4 bevont tabletta (1,5-2,0 mg) 24 óránként. Ezután az alacsony dózisú kezelés 1-2 bevont tablettával (0,5-1,0 mg kolchicin) addig folytatható, amíg a fájdalom meg nem szűnik.

- Az akut köszvényes roham kezelését nem szabad megismételni 3 napon belül.

- A fenti adagolás felnőttekre és 16 évesnél idősebb serdülőkre vonatkozik.

- KÖSZVÉNYES ROHAMOK MEGELŐZÉSE

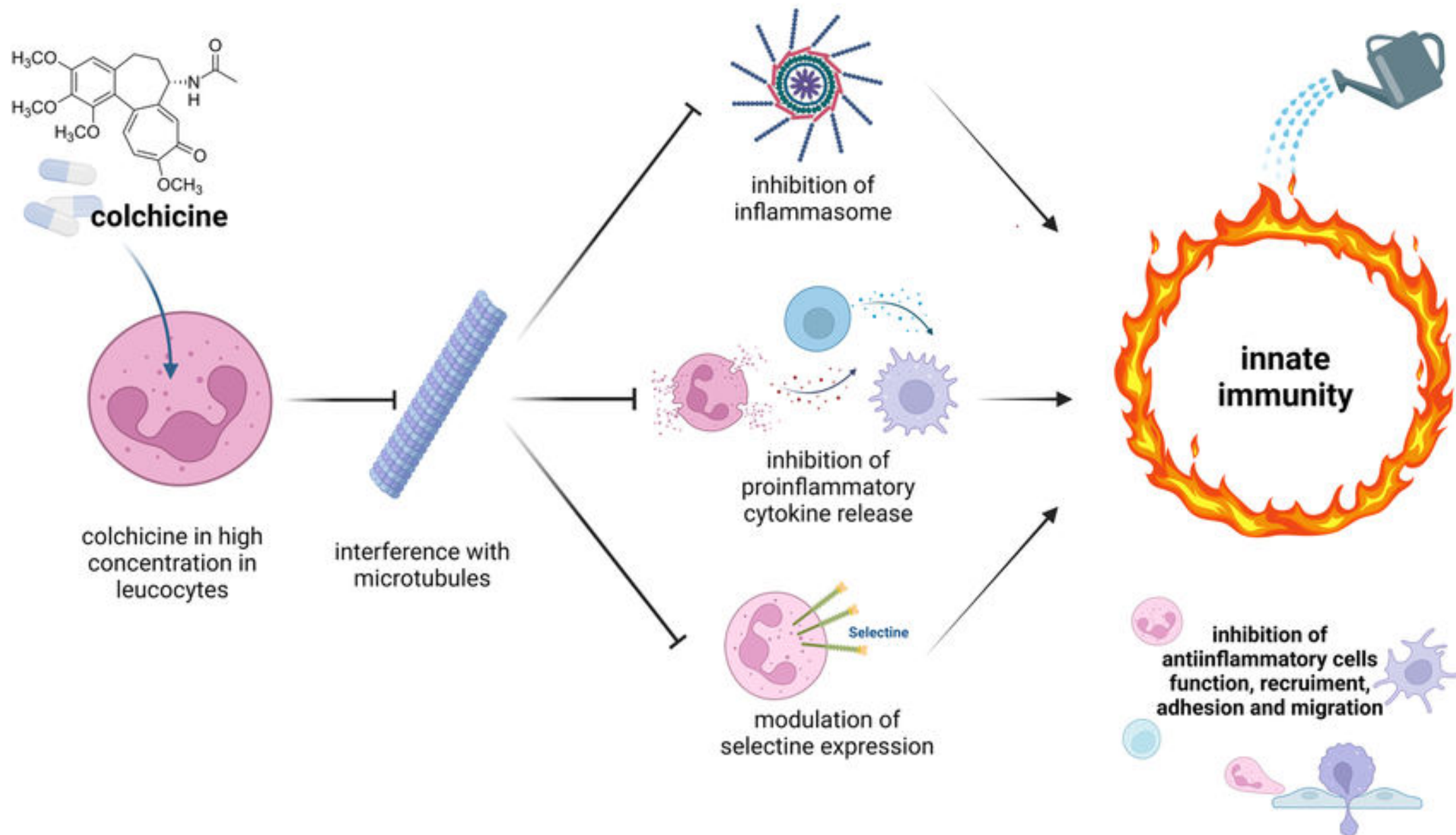
- A megkezdett urátcsökkentő készítmények mellett párhuzamosan, rövid távon alkalmazva a további köszvényes rohamok megelőzésére naponta egyszer vagy kétszer 1 tablettát (0,5 mg) kell bevenni. A maximális adag naponta 2 bevont tabletta (1 mg). Ez a szöveg a PHARMINDEX Online weboldalról másolva.

Colchicine binds tubulin and inhibits tubulin polymerization, resulting in disruption of the cellular cytoskeleton, mitosis, and intracellular transport activities. Colchicine preferentially distributes in neutrophils and therefore largely affects neutrophil activity.²⁷ Colchicine has been shown to inhibit the migration and chemotaxis of neutrophils to inflamed foci²⁸ and to decrease adhesion of neutrophils to inflamed endothelium by decreasing expression of L-selectin adhesion molecules.²⁹ Furthermore, colchicine leads to the down-regulation of tumor necrosis factor alpha³⁰ and, although the precise mechanism remains poorly understood, appears to suppress the assembly and activation of the NLRP3 inflammasome, with a resultant indirect decrease in inflammasome-mediated production of interleukin-1 β and interleukin-18.^{31,32} This in turn leads to an overall reduction in interleukin-6 production and

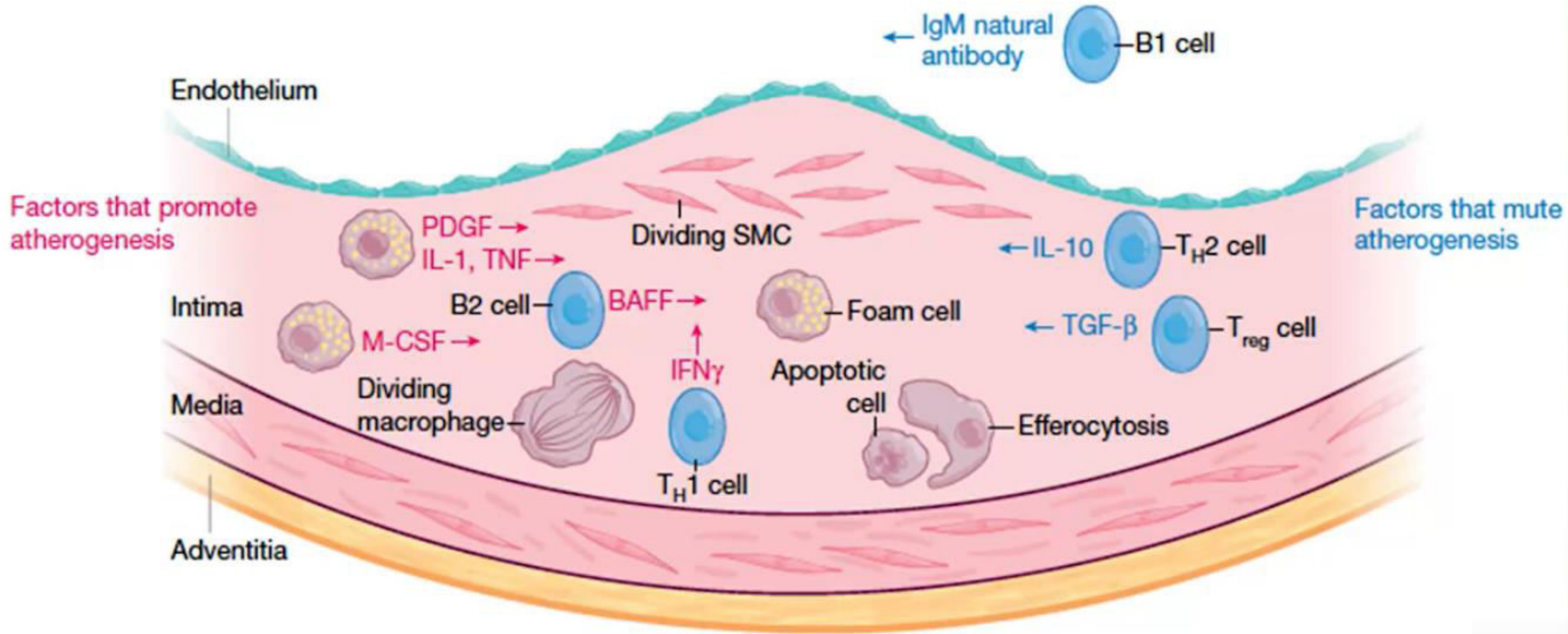
CRP concentration. Colchicine may also suppress the proliferation of myofibroblasts, smooth muscle cells, and fibrosis.³³ Recent evidence indicates that colchicine acts selectively to induce hepatokines that inhibit myeloid cell activation.³⁴

In patients with coronary artery disease taking aspirin and statins, colchicine incrementally reduces CRP levels³⁵ as well as low-attenuation plaque volume in patients with a recent acute coronary syndrome.³⁶ Results of several retrospective epidemiologic studies suggest that gout patients treated with colchicine have reduced cardiovascular event rates.³⁷⁻⁴⁰

Antiinflammatory mechanisms of colchicine on the innate immunity:



The progression of atherosclerosis: an interplay between factors that promote or mitigate atherogenesis



The changing landscape of atherosclerosis

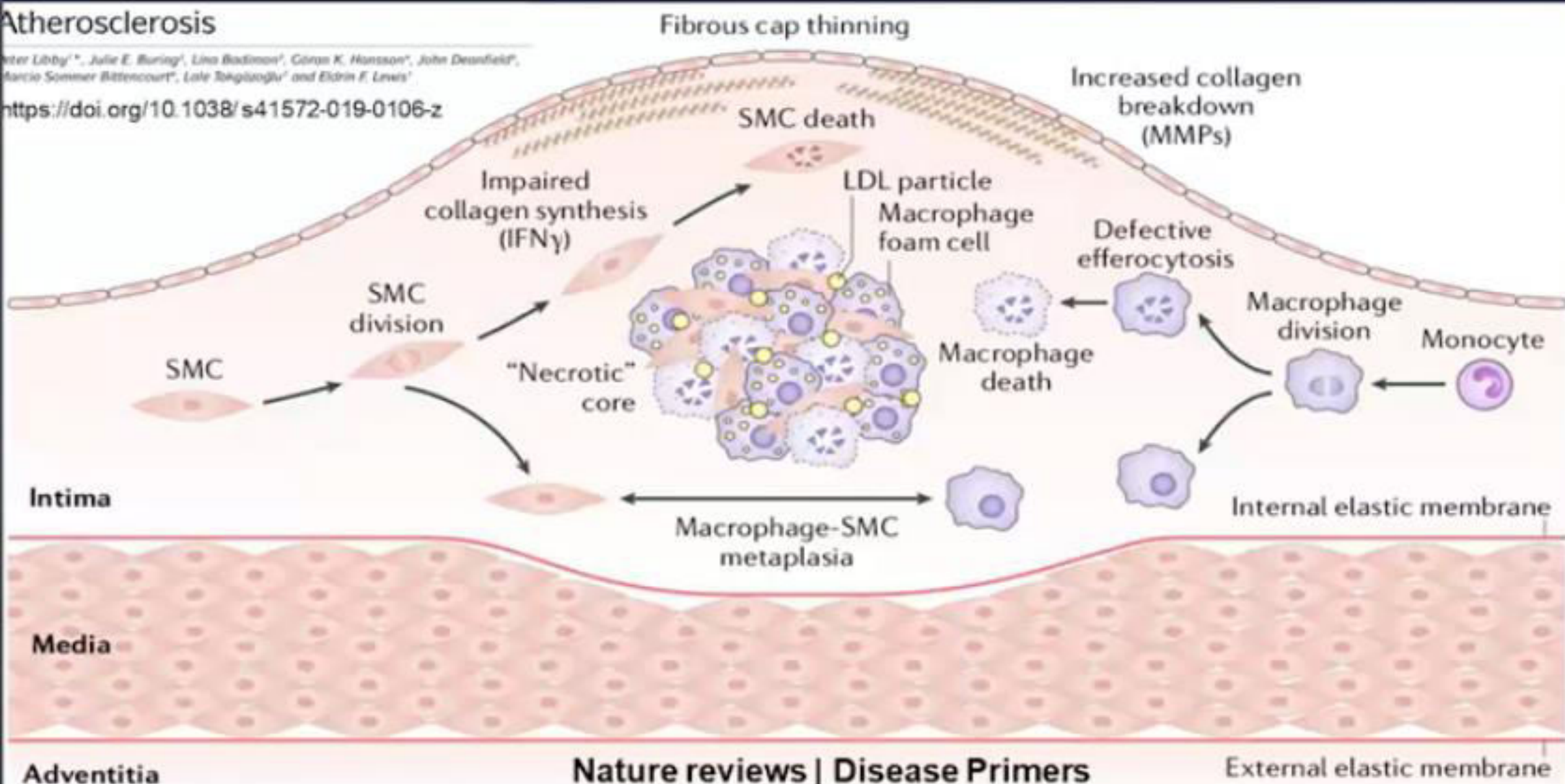
Libby, Nature 2021 <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>

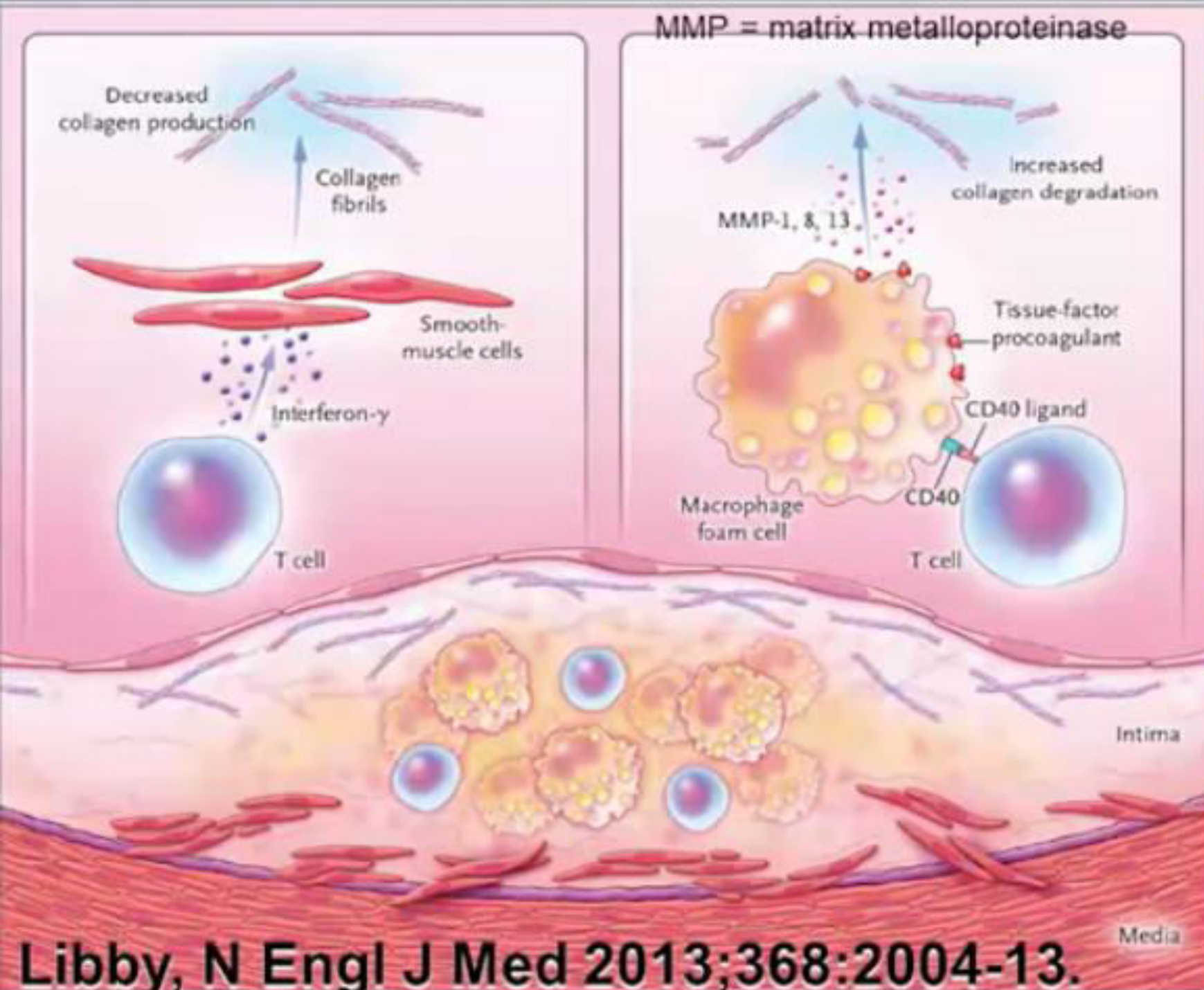
Life and Death in the Atheroma: Inflammation in Lesion

Atherosclerosis

Peter Libby¹*, Julie E. Buring¹, Lina Badier¹, Göran K. Hansson², John Deanfield³,
Marcio Sommer Bittencourt⁴, Lale Tokgözoğlu⁵ and Eldrin F. Lewis¹

<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>





**Inflammation
contributes
to plaque
rupture and
the
pathogenesis
of acute
arterial
thromboses**

Libby, N Engl J Med 2013;368:2004-13.

Inflammation – Beyond Cytokines

♥ Inflammasome
inhibitors

♥ Incretin mimetics

♥ Colchicine

Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials

Paul M Ridker, Deepak L Bhatt, Aruna D Pradhan, Robert J Glynn, Jean G MacFadyen, Steven E Nissen, on behalf of the PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators

www.thelancet.com Vol 401 April 15, 2023

1. Introduction

2. Methodology

3. Results



Patients with established ASCVD^a

STEP 1^b

Stop smoking
and lifestyle
recommendations
(Class I)

SBP <140
to 130 mmHg
if tolerated
(Class I)

AND

LDL-C
≥50% reduction and
<1.8 mmol/L (<70 mg/dL)
(Class I)

Antithrombotic
Therapy
(Class I)

STEP 2

Intensified treatment based on:

- Residual 10-year CVD risk^c
- Lifetime CVD risk and treatment benefit^d
- Comorbidities, frailty
- Patient preferences

SBP
<130 mmHg
if tolerated
(Class I)

AND

LDL-C
<1.4 mmol/L
(<55 mg/dL)
(Class I)

AND

DAPT, DPI,
novel upcoming
interventions
(e.g. colchicine, EPA)
(Class IIb)

