

De invloed van colchicine op de bloedstolling bij patiënten met chronische coronaire aandoeningen die vitamine K-antagonisten gebruiken

Jeroen Houwen ^{a*}, Jochem Zwaan ^b, Toine Egberts ^{ac},
Michiel Duyvendak ^{de}, Arief Lalmohamed ^{ac},
Aernoud Fiolet ^f en Arend Mosterd ^g

^a Apotheek Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Apotheek de Lindehoeve, Barendrecht.

^c Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

^d Apotheek Antonius Ziekenhuis, Sneek.

^e Apotheek D&A Research, Sneek.

^f Afdeling Cardiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^g Afdeling Cardiologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

* Correspondentie: j.p.a.houwen-2@umcutrecht.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Houwen J, Zwaan J, Egberts T, Duyvendak M, Lalmohamed A, Fiolet A, Mosterd A. De invloed van colchicine op de bloedstolling bij patiënten met chronische coronaire aandoeningen die vitamine K-antagonisten gebruiken. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2024;9:a1784.

KERNPUNTEN

- Colchicine (0,5 mg/dag) is effectief en veilig bij patiënten met coronairlijden.
- Colchicine laat in vitro een remmend effect zien op CYP2C9; bij enkele patiënten is er mogelijk een interactie tussen colchicine en vitamine K-antagonisten (VKA's).
- In deze studie is geen klinisch relevante interactie tussen colchicine en VKA's op de *International Normalised Ratio* (INR), VKA-dosering en de tijd in het therapeutisch gebied (TTR) aangetoond.
- Patiënten met chronische coronaire aandoeningen die een VKA gebruiken, kunnen colchicine (0,5 mg/dag) veilig starten, gebruiken of stoppen.

INLEIDING

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn wereldwijd één van de belangrijkste doodsoorzaken [1,2]. Ondanks primaire en secundaire preventie is de morbiditeit en mortaliteit van HVZ nog steeds hoog. Daarom is behoefte aan nieuwe therapeutische strategieën [3-5]. Twee grote gerandomi-

seerde placebocontroleerde onderzoeken toonden eerder aan dat colchicine, een middel tegen jicht, in lage dosering (0,5 mg/dag) het risico op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen significant verlaagt. Dit was zowel bij patiënten met een chronisch coronair syndroom (een relatieve risicoreductie van 31%) als bij patiënten met een recent myocardinfarct (een relatieve risicoreductie van 23%) [6,7].

Naar aanleiding van deze twee onderzoeken wordt colchicine bij patiënten met coronairlijden aanbevolen door de Europese en Amerikaanse richtlijnen [8,9]. Tot 12% van de patiënten met coronairlijden wordt gelijktijdig behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA's).

In vitro heeft colchicine een remmend effect laten zien op CYP2C9, het belangrijkste enzym betrokken bij het metabolisme van VKA's [10-12]. Dit speelt mogelijk ook in vivo. Een *case series* rapportage beschrijft ontregelde antistolling en bloeding binnen enkele dagen na start van colchicine in een dosering van 1-6 mg bij VKA-gebruikers [13]. Een grote klinische prospectieve studie heeft echter nog niet plaatsgevonden.

Het doel van deze studie is daarom om te onderzoeken of er een klinisch relevante geneesmiddelinteractie bestaat tussen lage dosering colchicine en VKA's bij patiënten met een chronisch coronair syndroom.

METHODEN

ONDERZOEKSOPZET EN ONDERZOEKS-POPULATIE

Dit onderzoek was een subanalyse van het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde *Low-Dose Colchicine 2* (LoDoCo2)-onderzoek. Dit Nederlands en Australisch onderzoek liep van 2014 tot 2019, waarbij colchicine in een dosis van 0,5 mg per dag in patiënten met een chronisch coronair syndroom werd onderzocht. Het ontwerp en de resultaten van het onderzoek zijn

ABSTRACT

The effect of colchicine on coagulation in patients using vitamin K antagonists with chronic coronary disease

Background

Low-dose colchicine (0.5 mg/day) improves cardiovascular outcomes in patients with coronary disease. Around 12% of these patients simultaneously use anticoagulant therapy. In vitro studies and case reports describe a possible drug interaction between colchicine and vitamin K antagonists (VKAs).

Objective

The aim of this study was to investigate if there is a clinically relevant drug interaction between colchicine and VKAs in patients with chronic coronary disease.

Design and methods

This study was a sub-analysis of the randomized Low-Dose Colchicine 2 (LoDoCo2) trial in which colchicine 0.5 mg once daily was compared with placebo in patients with chronic coronary disease. For the current study we included a sample of patients who used a VKA. All patients were subject to a one month open-label run-in phase in which they received colchicine 0.5 mg once daily. The primary outcome was the within-patient difference in International Normalised Ratio (INR) after starting or stopping colchicine as compared to one month before. Secondary outcomes were difference in mean daily dosage of VKAs and Time in Therapeutic Range (TTR).

Results

In total, 73 patients were included (35 in colchicine group and 38 in placebo group). No difference in mean INR was found after the introduction of colchicine (0.07; 95% confidence interval [CI]: -0.13-0.26; $P = 0.50$) or when stopping (0.11; 95% CI: -0.12-0.33; $P = 0.34$). The change in mean VKA daily dosage was -0.01 mg (95% CI: -0.033-0.012; $P = 0.35$) when starting colchicine and -0.01 mg (95% CI: -0.029-0.012; $P = 0.41$) when stopping colchicine. The change in TTR one year prior to the study compared to one year after randomization to colchicine was 7.56% (95% CI: -0.14-15.3; $P = 0.054$).

Conclusion

We found no clinically relevant difference in mean INR in patients using VKAs after starting, using or stopping colchicine. These results suggest that low-dose colchicine can be used safely in patients treated with VKAs, without the need for INR monitoring other than the standard of care.

elders gepubliceerd [6,14]. De huidige subanalyse werd uitgevoerd binnen drie Nederlandse ziekenhuizen: Meander Medisch Centrum, Noordwest Ziekenhuisgroep en Isala Meppel. Alle VKA-gebruikers binnen de LoDoCo2-studie met beschikbare *International Normalised Ratio* (INR)-gegevens van de trombosedienst vóór en tijdens het onderzoek werden geïncludeerd.

De tijdslijn van de LoDoCo2-studie is weergegeven in figuur 1. Elke deelnemer kreeg gedurende 30 dagen eenmaal per dag 0,5 mg colchicine. Hierna volgde randomisatie naar studiemedicatie (eenmaal per dag 0,5 mg colchicine of placebo).

UITKOMSTEN

De primaire uitkomstmaat was de intra-individuele verandering in de INR na het starten van colchicine in de *open-label run-in* fase. Deze verandering was gedefinieerd als het verschil tussen de laatste INR-meting in de 30 dagen voorafgaand aan de behandeling met colchicine en de eerste INR-meting in de 28 dagen na start met de behandeling, rekening houdend met een inwerkperiode van 2 dagen (figuur 1A). De INR-metingen werden in het kader van reguliere zorg uitgevoerd.

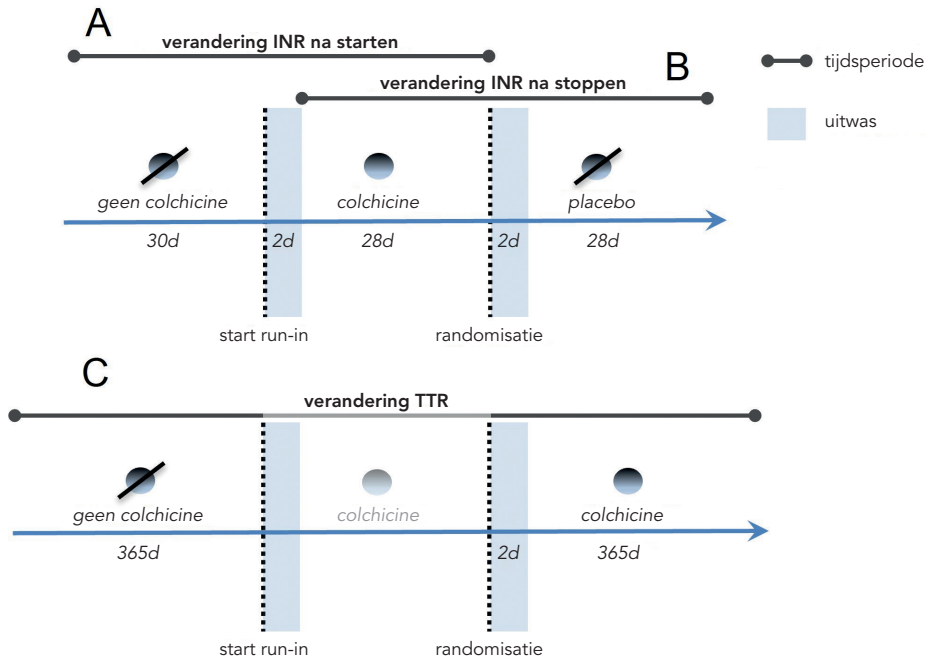
De tweede uitkomstmaat was het intra-individuele verschil tussen de VKA-dosering in de 30 dagen voorafgaand aan de behandeling met colchicine en de VKA-dosering in de 28 dagen na de start van de medicatie in de *open-label run-in* fase (figuur 1A).

De derde uitkomstmaat was de intra-individuele verandering in de INR na stoppen van colchicine in de patiënten-arm die naar placebo werd gerandomiseerd. Hierbij was het verschil tussen de laatste INR-meting van de *open-label run-in* fase en de eerste INR-meting na randomisatie met placebo binnen 30 dagen berekend, na 2 dagen uitwas (figuur 1B).

De vierde uitkomstmaat was het intra-individuele verschil tussen de VKA-dosering in *open-label run-in* fase en de VKA-dosering na randomisatie met placebo binnen 30 dagen berekend, na 2 dagen uitwas (figuur 1B).

Voor de vijfde uitkomstmaat is gebruik gemaakt van de naar colchicine gerandomiseerde patiënten-arm. Hiervoor is het intra-individuele verschil in de tijd in het therapeutische gebied (*time in therapeutic range*, TTR) in de 365 dagen voor de run-in fase en in de 365 dagen na randomisatie met colchicine berekend (figuur 1C). De TTR is bepaald met behulp van de Rosendaal-methode

FIGUUR 1 TIJDSLIJN VAN LODOCO2-STUDIE



LoDoCo2: Low-Dose Colchicine 2, INR: International Normalised Ratio, TTR: tijd in therapeutisch gebied.

[15]. Een therapeutische INR werd gedefinieerd als INR 2,0-3,0 of INR 2,5-3,5.

ANALYSE

Continue variabelen werden weergegeven met gemiddelden of medianen met standaarddeviatie van 25ste en 75ste percentiel in het geval van normaal en niet-normaal verdeelde variabelen. De verdelingen werden visueel beoordeeld met behulp van Q-Q-plots. Categorische variabelen werden geanalyseerd als aantallen en percentages. Intra-individuele veranderingen in INR, VKA-dosering en TTR zijn geanalyseerd met gepaarde t-testen. Het alfaniveau was 0,05. Statistische analyses werden uitgevoerd met SAS 9.4.

RESULTATEN

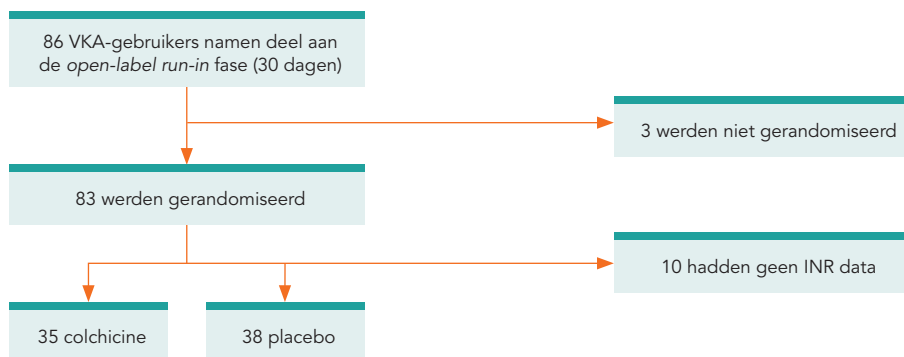
Figuur 2 laat een flowchart zien van de patiëntselectie. Er waren drie deelnemende centra met in totaal 73 patiënten met een VKA in gebruik en beschikbare INR-

data. Hiervan werden 35 in de colchicine- en 38 in de placebogroep gerandomiseerd. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1.

VERANDERING IN INR NA STARTEN MET COLCHICINE

Na starten met colchicine werd geen significante verandering in de INR waargenomen ($n = 57$). De gemiddelde laatst gemeten INR voorafgaand aan de *open-label run-in* fase met colchicine was 2,60. De gemiddelde laatst gemeten INR gedurende de *open-label run-in* fase met colchicine was 2,67. Dit resulteerde in een gemiddeld intra-individueel verschil in INR van 0,07 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: $-0,13-0,26$; $P = 0,50$), zoals weergegeven in tabel 2. De gemiddelde VKA-dosering was in de periode voor de *open-label run-in* periode 2,53 mg vergeleken met 2,52 mg in de periode gedurende de *open-label run-in* fase. Het gemiddelde intra-individueel verschil was $-0,01$ mg (95%-BI: $-0,03-0,01$; $P = 0,35$). Ook gestratificeerd voor type VKA werd geen verschil in

FIGUUR 2 FLOWCHART VAN PATIËNTENSELECTIE



VKA: vitamine K-antagonist, INR: *International Normalised Ratio*.

TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

		colchicine (n = 35)	placebo (n = 38)
demografische kenmerken	leeftijd – jr (sd)	71,4 (7,1)	69,9 (8,5)
	man – n. (%)	28 (80,0)	33 (86,8)
	vrouw – n. (%)	7 (20,0)	5 (13,2)
VKA n. (%)	acenocoumarol	29 (82,9)	30 (79)
	fenprocoumon	6 (17,1)	8 (21)
comedicatie n. (%)	versterkt effect VKA		
	0	8 (22,9)	9 (23,7)
	1	13 (37,1)	14 (36,8)
	> 1	14 (40,0)	15 (39,5)
	verminderd effect VKA		
	0	29 (82,8)	31 (81,6)
	1	6 (17,2)	7 (18,4)
VKA-indicatie n. (%)*	atriumfibrilleren	26 (65)	23 (50)
	mechanische hartklep	1 (2,5)	2 (4,3)
	longembolie	0 (0)	2 (4,3)
	veneuze trombo-embolie	2 (5,0)	1 (2,2)
	trombus in het hart	5 (12,5)	9 (19,6)
	stent	2 (5,0)	2 (4,3)
	cardiomyopathie	0 (0)	3 (6,5)
	aneurysma	3 (7,5)	2 (4,3)
	anders	1 (2,5)	2 (4,3)
streef therapeutisch INR-gebied n. (%)	laag (2,0-3,0)	30 (85,7)	25 (65,8)
	hoog (2,5-3,5)	5 (14,3)	13 (34,2)

* Patiënten kunnen meerdere VKA-indicaties hebben.

Sd: standaarddeviatie, VKA: vitamine K-antagonist, INR: *International Normalised Ratio*.

gemiddelde INR of dosering van de VKA's gevonden tussen de periode voor de behandeling met colchicine en de periode met behandeling van colchicine.

EFFECT OP INR NA STOPPEN MET COLCHICINE

Stoppen met colchicine (dat wil zeggen loting naar placebo) resulteerde ook niet in een significante verandering in de INR. De gemiddelde INR was 2,70 tijdens de *open-label run-in* fase waar colchicine werd gebruikt versus een gemiddelde INR van 2,81 na randomisatie naar placebo, met een gemiddeld intra-individueel verschil van 0,11 (95%-BI: -0,12-0,33; P = 0,34). De VKA-dosering veranderde na het stoppen van colchicine ook niet significant. Het intra-individueel verschil in dosering gedurende de behandeling met colchicine en de periode met placebo was -0,01 mg (95%-BI: -0,029-0,012; P = 0,41). De resultaten voor gemiddelde INR en VKA-dosering waren vergelijkbaar bij stratificatie voor type VKA.

EFFECT OP TTR 365 DAGEN NA RANDOMISATIE

De TTR in de 365 dagen voor randomisatie was 65,8%, vergeleken met 73,4% na randomisatie, naar colchicine.

Een verschil van 7,56% (95%-BI: -0,14-15,3; P = 0,054), zoals weergegeven in tabel 3. Voor de TTR in de placebo-groep was dit 66,5% voor randomisatie en 72,5% na randomisatie, een verschil van 5,98% (95%-BI: -0,70-12,7; P = 0,08). De VKA-dosering veranderde hierbij niet significant.

BESCHOUWING

In deze subanalyse van het LoDoCo2-onderzoek is geen klinisch relevante interactie tussen laaggedoseerde colchicine en VKA's waargenomen. Zowel het starten als het stoppen van colchicine resulteerde niet in een significante verandering in de INR, VKA-dosering en TTR.

De relatief lage colchicine-dosering (0,5 mg/dag) speelt mogelijk een rol bij het gebrek aan een klinisch relevante interactie met VKA's. De dosering was mogelijk niet hoog genoeg om de *in vivo* activiteit te remmen, ondanks het aangetoonde remmende effect *in vitro*. In de *in vitro* studie werd een colchicine-concentratie gebruikt van 1 micromol/L, wat circa 200 keer hoger is dan wat op basis van farmacokinetische studies na orale ingestie

TABEL 2 INR NA START EN STOP MET COLCHICINE

starten met colchicine	
verandering in INR (n = 57)	
INR voor starten met colchicine	2,60
INR direct na starten met colchicine	2,67
verandering INR (95%-BI)	0,07 (-0,13-0,26; P = 0,50)
verandering in VKA*-dosering (n = 47)	
dosis voor starten met colchicine (mg)	2,53
dosis direct na starten met colchicine (mg)	2,52
dosisverandering (95%-BI)	-0,01 (-0,03-0,01; P = 0,35)
stoppen met colchicine	
verandering in INR (n = 32)	
INR met colchicine	2,70
INR direct na stoppen met colchicine	2,81
verandering (95%-BI)	0,11 (-0,12-0,33; P = 0,34)
verandering in VKA-dosering (n = 24)	
dosis met colchicine (mg)	2,30
dosis na stoppen met colchicine (mg)	2,29
dosisverandering (95%-BI)	-0,01 (-0,03-0,01; P = 0,41)

* VKA betreft acenocoumarol.

INR: *International Normalised Ratio*, BI: betrouwbaarheidsinterval, VKA: vitamine K-antagonist.

TABEL 3 EENJAARS TTR VOOR STUDIE EN NA RANDOMISATIE

verandering in TTR (n = 35)	
TTR voor starten met colchicine (%)	65,8
TTR na randomisatie met colchicine (%)	73,4
verandering (95%-BI)	7,56 (-0,14-15,3; P = 0,054)
verandering in VKA*-dosering (n = 29)	
dosis voor starten met colchicine (mg)	2,51
dosis na randomisatie met colchicine (mg)	2,50
dosisverandering (95%-BI)	-0,01 (-0,11-0,13; P = 0,84)

* VKA betreft acenocoumarol.

TTR: tijd in therapeutische gebied, BI: betrouwbaarheidsinterval, VKA: vitamine-K antagonist.

van 0,5 mg colchicine kan worden verwacht [16]. Daarnaast werd in de literatuur beschreven *case reports*, met onregelde antistolling, een beduidend hogere dagdosis colchicine (1-6 mg/dag) gebruikt [13].

Dit onderzoek had enkele beperkingen, waaronder de mogelijke invloed van de trombosedienst op de INR. Om deze reden is de eerste INR-meting na het beginnen of stoppen van colchicine gebruikt. Indien colchicine invloed uitoefent op de INR, kon de trombosedienst in deze periode nog niet interveniëren. In deze subanalyse kon een beperkt aantal centra worden geïncludeerd. Dit resulteerde in een populatiegrootte van 73 patiënten.

Uit de post-hoc poweranalyse kwam een power van 99,9% om een minimaal klinisch relevant INR-verschil van 0,5 te kunnen aantonen [17]. Voor de TTR was dit 81,2%, bij een klinisch relevante daling van 10% [18].

Tot slot, onze data lieten mogelijk het Hawthorne-effect zien. Het Hawthorne-effect is een fenomeen waarbij deelname aan een klinische studie zorgt voor verbetering in (medisch) gedrag [19]. Dit gedrag verandert mogelijk doordat deelnemers weten dat ze aan een (klinische) studie deelnemen en daarmee neemt compliantie over het algemeen toe. In deze studie zou het Hawthorne-

effect zich kunnen manifesteren in een verhoogde therapietrouw en daardoor mogelijk minder fluctuatie van de INR. Dit kan resulteren in een verbeterde TTR, ongeacht de behandeling met colchicine of placebo. Het effect is in deze studie waargenomen in beide groepen, wat inderdaad suggereert dat deelname aan de studie zelf, en niet noodzakelijk de interventie (colchicine), heeft geleid tot een verbetering in TTR.

CONCLUSIE

Bij patiënten met chronische coronaire aandoeningen behandeld met een VKA heeft het starten, gebruiken of stoppen van colchicine in een lage dosis van eenmaal daags 0,5 mg geen invloed op de INR, TTR en VKA-dosering. Deze resultaten zijn geruststellend en ondersteunen dat additionele INR-metingen – buiten de reeds gebruikelijke zorg via de trombosedienst – niet nodig zijn bij veranderingen in het gebruik van laaggedoseerde colchicine in combinatie met een VKA. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.