

## **Sinossi del protocollo di studio**

**“Trattamento e prevenzione della pericardite con la colchicina.**

**Studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco.”**

Centro coordinatore: Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria, ASL 3,  
Torino.

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria, via Cibrario 72, 10141  
Torino. Tel.011-4393315/3391. FAX 011-4393334. E-mail:cardomv@asl3.to.it

## **Riassunto**

### **Introduzione**

Dopo il fallimento dei trattamenti convenzionali la colchicina si è rivelata particolarmente efficace nel trattamento delle recidive pericarditiche con percentuali di remissione superiori al 90%; è risultata inoltre efficace nella loro prevenzione sia in associazione all'aspirina o ad altro farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) che al prednisone od altri farmaci corticosteroidi. E' stato pertanto proposto di impiegarla anche nel trattamento del primo episodio in associazione a FANS al fine di prevenire le recidive pericarditiche che si verificano dal 15 al 50% dei casi e rappresentano la complicanza più fastidiosa e comune della pericardite acuta. In uno studio pilota francese non randomizzato e di piccole dimensioni la colchicina ha ridotto la frequenza di recidiva al 10,5% dei casi. Nel trattamento profilattico post-operatorio della sindrome post-pericardiotomica la colchicina ha ridotto la frequenza di tale sindrome dal 17,1% al 10,6% in uno studio preliminare israeliano. Sulla base delle attuali linee-guida europee della Società Europea di Cardiologia la colchicina (1mg/die) viene raccomandata come farmaco aggiuntivo nel trattamento della pericardite acuta e nella prevenzione delle recidive. Tale evidenza è tuttavia basata su studi retrospettivi, osservazionali, sul consenso degli esperti e sulla buona tollerabilità ed assenza di tossicità alle dosi proposte. Non sono disponibili studi clinici multicentrici randomizzati in doppio cieco che abbiano verificato questa indicazione.

### **Disegno dello studio**

Lo studio sarà prospettico, multicentrico, randomizzato in doppio cieco (randomized placebo-controlled double-blind trial).

### **Obiettivi dello studio**

Obiettivo primario: verificare l'efficacia della colchicina nel ridurre la frequenza delle recidive pericardiche nel trattamento del primo episodio; verificare l'efficacia della colchicina nel trattamento delle recidive pericardiche come trattamento di prima scelta; verificare l'efficacia della colchicina nella prevenzione della sindrome post-pericardiotomica.

Obiettivi secondari: valutazione dell'efficacia della colchicina in associazione all'aspirina o al prednisone (in caso di controindicazione all'aspirina) in termini di frequenza di remissione. Intervallo libero da malattia. Verranno inoltre valutate la frequenza di ospedalizzazioni e di complicanze acute (tamponamento cardiaco) e croniche (tamponamento acuto, costrizione

pericardica) nel trattamento del primo episodio pericarditico, nel trattamento di prima scelta delle recidive e nella prevenzione della sindrome post-pericardiotomica.

Verrà infine effettuata un'analisi costo-efficacia per confrontare i costi di gestione dei due bracci di trattamento (includendo i costi di follow-up e di trattamento delle complicanze acute e croniche) onde verificare l'eventuale riduzione dei costi dovuti alla prevenzione delle complicazioni (incluse le recidive pericarditiche).

### **Popolazione in studio**

#### **Criteri di inclusione:**

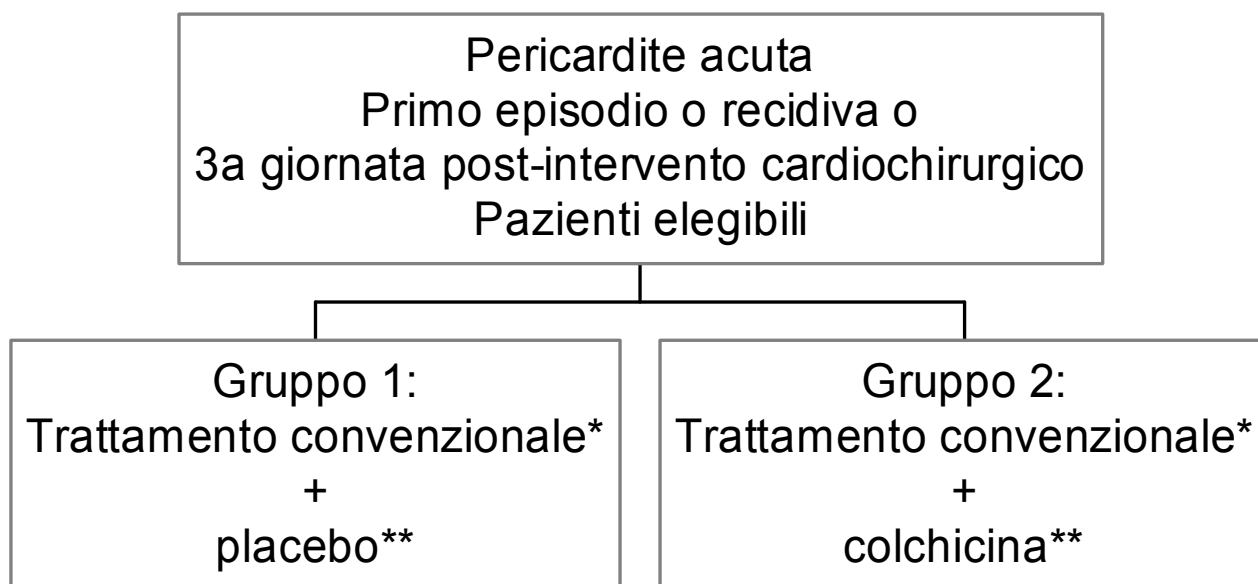
- Diagnosi di pericardite acuta (almeno 2 criteri su 4 dei seguenti): dolore toracico pericarditico, alterazioni caratteristiche dell'elettrocardiogramma, sfregamenti pericarditi, versamento pericardico) o terzo giorno dopo un intervento cardiocirurgico per la prevenzione della sindrome post-pericardiotomica;
- Eziologia idiopatica, virale od autoimmune (sindrome post-pericardiotomica, collagenopatia, post-infartuale) dell'episodio pericarditico quando questo è stato diagnosticato;
- Soggetto di età maggiore di 18 anni
- Consenso informato.

#### **Criteri di esclusione:**

- Sospetta eziologia neoplastica, tubercolare o purulenta;
- Grave epatopatia nota o transaminasi (AST, ALT) > 1,5 volte il limite superiore di normalità;
- Creatinina > 2,5 mg/dl;
- Creatinfosfochinasi (CPK) totale oltre il limite superiore di normalità o miopatia nota;
- Patologia gastrointestinale od ematologica nota;
- Donna in gravidanza o in allattamento o donna in età fertile che non utilizzi un valido metodo contraccettivo;
- Ipersensibilità nota alla colchicina;
- Trattamento in corso con colchicina o precedente trattamento con colchicina in caso di recidiva.

## Valutazioni, follow-up ed analisi dei dati

Il trattamento che verrà valutato è riportato nel seguente schema:



\*= aspirina 800mg ogni 6-8h per 7-10gg poi graduale riduzione della posologia di 800mg/die ogni 7gg, in caso di controindicazione all'aspirina: ibuprofene 600mg x 3/die poi graduale riduzione della posologia di 600mg ogni 7gg, se controindicazione a tutti i FANS: prednisone 1mg/Kg/die per 14gg poi graduale riduzione della posologia; nel caso di paziente in 3a giornata post-intervento cardiocirurgico il trattamento convenzionale coincide con la terapia medica in corso; \*\*= placebo/colchicina 1mg x 2/die per 24h come dose carico poi 0,5mg x 2/die di mantenimento (posologia dimezzata se peso<70Kg od intolleranza alla dose maggiore). Durata del trattamento con placebo/colchicina: 1 mese per prevenzione della sindrome post-pericardiotomica, 3 mesi per il primo episodio di pericardite acuta, 6 mesi in caso di recidiva.

Verrà eseguito in ogni caso un follow-up clinico ed ecocardiografico a 48-72h, 1 settimana, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi ed un anno.

Sarà effettuata una valutazione di efficacia, costo-efficacia e sicurezza. Verrà eseguita un'analisi per il trattamento del primo episodio pericarditico, una per il trattamento delle recidive, ed una per la prevenzione della sindrome post-pericardiotomica.

Nel gruppo placebo si stima una frequenza di recidiva pari al 22,5% sia in caso di primo episodio di pericardite acuta, sia per le recidive mentre la frequenza attesa per sindrome post-pericardiotomica dopo intervento cardiocirurgico è di circa 22,0%. La dimensione del campione è

stata calcolata per testare l'ipotesi che il trattamento combinato (aspirina o prednisone + colchicina) sia in grado di ridurre del 50% tale frequenza di recidiva. In tal modo si stima la necessità di due gruppi (placebo/farmaco) di almeno 110 pazienti per un totale di almeno 220 pazienti studiati al fine di ottenere una significatività statistica con  $p < 0,05$  per ciascuna ipotesi di studio (trattamento primo episodio pericarditico, trattamento delle recidive e prevenzione della sindrome post-pericardiotomica).

Si stima che l'arruolamento dovrebbe durare circa 2 anni per un follow up massimo di circa 2-3 anni. Sono previste analisi ad interim semestrali durante lo svolgimento dello studio per la valutazione di efficacia. Gli aspetti di sicurezza saranno attentamente valutati ed in caso di consistente e persistenza di danno o rapporto rischio/beneficio sfavorevole verrà proposta la sospensione dello studio.

Sarà effettuata un'analisi sulla base dell'intenzione a trattare. Lo studio verrà eseguito in collaborazione con il Gruppo di Studio "Cuore e Malattie Infettive" dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e l'invito a partecipare verrà esteso su base nazionale alle Cardiologie italiane che accetteranno l'invito a partecipare.

## Bibliografia

1. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 3: 252.
2. Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy. Classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res* 2001; 6: 150.
3. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334: 445.
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 241.
5. Kees S, Langevitz P, Zemer D et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997; 90: 643.
6. Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramie J et al. Recurrent pericarditis : relief with colchicine. *Circulation* 1990; 82: 1117.
7. Adolph RJ. Old drugs with new uses. Colchicine for treatment of recurrent pericarditis. *Circulation* 1990; 82: 1505.
8. Adler Y, Zandman-Goddard G, Ravid M et al. Usefulness of colchicine in preventing recurrences of pericarditis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 916.
9. Millaire A, de Groote P, Decoux E et al. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart J* 1994; 15: 120.
10. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J et al. Colchicine Treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation* 1998; 97: 2183.
11. Cacoub P, Sbai A, Wechsler B et al. Efficacy of colchicine in recurrent acute idiopathic pericarditis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 1511.
12. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, Giuggia M, Forno D, Trincherio R. Recurrent pericarditis: Follow-up of 55 cases. *Circulation* 2002; 106 (suppl. II): II-323.
13. Spodick DH. Acute pericarditis: current concepts and practice. *JAMA* 2003; 289: 1150.
14. Maisch B, Ristic AD. Practical aspects of the management of pericardial disease. *Heart* 2003; 89: 1096-1103.
15. Millaire A, Ducloux G. Treatment of acute or Recurrent Pericarditis with colchicine. *Circulation* 1991; 83: 1458.
16. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, et al. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz* 2002; 8: 791.

17. Artom G, Koren-Morag N, Spodick D, et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J* 2005; 26: 723.
18. Maisch B, Seferovic PM, Ristic A, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2004; 25: 587.
19. Lange RA, Hillis LD. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2004; 351: 2195.
20. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart* 2004; 90: 1364
21. Permanyer-Miralda, G, Sagrista-Sauleda, J, Soler-Soler, J. Primary acute pericardial disease: A prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985; 56: 623.
22. Imazio M, Giuggia M, Demichelis B, Parrini I, Tidu M, Cecchi E, Gaschino G, Ghisio A, Trincherro R. Day Hospital treatment of low risk acute pericarditis. *Eur Heart J* 2001; 22 (suppl): 72.
23. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, Demarie D, Ghisio A, Trincherro R. Day-Hospital treatment of acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1042.
24. Imazio M, Trincherro R. Clinical management of acute pericardial disease. *Ital Heart J* 2004; 11: 803.
25. Levy, M, Spino, M, Read, SE. Colchicine: A State-of-the-Art Review. *Pharmacotherapy* 1991; 11(3):196.
26. Murray, SS, Kramlinger, KG, McMichan, JC, et al. Acute Toxicity After Excessive Ingestion of Colchicine. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(8):523.
27. Nagy, LL, De Roos, F, Hoffman, RS, et al. Colchicine-Induced Neutropenia, Treated With Granulocyte Colony Stimulating Factor. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36:366.
28. Folpini, A, Furfori, P. Colchicine Toxicity - Clinical Features and Treatment: Massive Overdose Case Report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(1):71.
29. Heaney, D, Derghazarian, CB, Pineo, GF, et al. Massive Colchicine Overdose. A Report on the Toxicity. *Am J Med Sci* 1976; 271(2):233.