

COP-AF trial:

Kolşisin ile Kalp Dışı Cerrahi Sonrası AF'de Azalma Olmadı

ESC kongre sunumu: 26 Ağustos 2023

Perioperatif kolşisin tedavisini test eden yeni bir çalışma, toraks cerrahisi geçiren hastalarda kalp dışı cerrahi (KDC-MH) sonrası klinik olarak önemli AF veya miyokard hasarının ortak primer sonuçları üzerinde anlamlı bir fayda göstermedi.

Olaylarda azalma eğilimi görüldü ancak bunlar anlamlılığa ulaşmadı.

Bununla birlikte, bu her iki uç noktanın bir bileşimine bakan post-hoc analizde fayda görüldü. Araştırmacılar, vasküler ölüm, ölümcül olmayan KDC-MH, ölümcül olmayan inme ve klinik olarak önemli perioperatif AF'nin bir bileşiminin yanı sıra araştırmacıların raporuna dikkat çekiyor.

Yayınlanan çalışma başyazarı David Conen Bunu ümit verici ve daha fazla araştırılması gereken bir eğilim olduğu şeklinde yorumluyor: Hangi hastaların kolşisinden fayda görebileceği ve hangi durumda kullanılabileceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyor.

Tedavi güvenliydi, kolşisinin sepsis veya enfeksiyon riski üzerinde hiçbir etkisi yoktu, ancak bulaşıcı olmayan ishalde artışa neden oldu. Bu olaylar çoğunlukla iyi huyluydu ve hastanede kalış süresini uzatmadı ve sadece bir hasta ishal nedeniyle tekrar hastaneye başvurdu.

COP-AF çalışmasının sonuçları Hollanda'nın Amsterdam kentinde düzenlenen 2023 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kongresi'nde sunuldu ve 25 Ağustos'ta The Lancet'te çevrimiçi olarak yayınlandı (Özeti aşağıda sunuldu).

Enflamasyon ve Perioperatif AF

Çalışma yayının başyazarı Conen, AF ve KDC-MH'nin majör göğüs cerrahisi geçiren hastalarda sık görülen komplikasyonlar olduğunu açıkladı.

Literatür, AF'nin bu hastaların yaklaşık %10'unda meydana geldiğini ve KDC-MH bunların yaklaşık %20'sindedir ve bu komplikasyonları olan hastaların inme veya MI [miyokard enfarktüsü] gibi ek komplikasyon riskleri çok daha yüksektir.

Her iki bozukluk da yüksek düzeyde inflamatuvar biyomarkerlerle ilişkilidir, bu nedenle gut ve perikardit gibi yaygın klinik bozuklukların tedavisinde yüksek dozlarda kullanılan iyi bilinen bir anti-inflamatuvar ilaç olan kolşisini test etmek için yola çıkıldı. Küçük, randomize çalışmalar, kalp ameliyatından sonra perioperatif AF insidansını azalttığını göstermiştir.

Düşük doz kolşisin , yerleşik aterosklerotik hastalığı veya kardiyovasküler hastalık için çoklu risk faktörleri olan hastalarda MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya

ölüm riskini azaltmak için yakın zamanda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı.

Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda LoDoCo 2 çalışması ve yakın zamanda MI geçirmiş hastalarda COLCOT çalışması temel alınarak Kolşisin onaylandı.

COP-AF Çalışması

Kongre Sunumu ve Yorumları ile

- COP-AF, 11 ülkede 45 merkezde gerçekleştirilen, kalp dışı majör torasik cerrahi geçiren 55 yaş ve üzeri (%51,6 erkek) 3209 hastayı kapsayan randomize bir çalışmaydı.
- Daha önce AF'si olan, kolşisin için herhangi bir kontrendikasyonu olan veya klinik olarak kolşisin gerektiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.
- Hastalar günde iki kez 0,5 mg dozunda oral kolşisin (1608 hasta) veya plasebo (1601 hasta) almak üzere 1:1 oranında rastgele atandı. Tedaviye ameliyattan önceki 4 saat içinde başlandı ve 10 gün devam edildi.
Sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastaların yanı sıra veri toplayıcılar ve hakemler de tedavi ataması konusunda kördü.
- Ortak primer sonuçlar, 14 günlük takip süresi boyunca klinik olarak önemli perioperatif AF veya KDC-MH idi.
Conen, araştırmanın başlangıçta yalnızca klinik açıdan önemli AF'ye baktığını ancak LoDoCo 2 ve COLCOT'un yayınlanmasından sonra "KDC-MH'nin bağımsız bir ortak primer sonuç olarak eklendiği ve daha fazla hastanın çalışmanın yeterli güce ulaşması için gerektirdiği belirtildi.
- Ana güvenlik sonuçları, bulaşıcı olmayan ishalin yanı sıra sepsis veya enfeksiyonun birleşimiydi.
- Klinik olarak “Önemli AF”: anjina, kalp yetersizliği veya semptomatik hipotansiyonla sonuçlanan veya hız kontrol edici bir ilaç, antiaritmik ilaç veya elektriksel kardiyoversiyon ile tedavi gerektiren AF olarak tanımlandı. Bu tanım, prognostik önemi nedeniyle ve primer sonuca klinik önemi belirsiz kısa, asemptomatik AF epizodlarının eklenmesinden kaçınmak için seçilmiştir.
“KDC-MH”: Bir karar paneli tarafından iskemik kökenli olduğuna karar verilen MI veya herhangi bir postoperatif troponin yükselmesi olarak tanımlandı.
- 14. günde, eş-primer son noktaların herhangi birinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo. COP-AF: Ortak Primer Son Noktalar

Sonlanım noktası	Kolşisin, n (%)	Plasebo, n (%)	Hazard Ratio (95% GA)	Mutlak Risk Azalması (95% GA) (%)	P Değeri

Klinik olarak önemli AF	103 (6.4)	120 (7.5)	0.85 (0.65 - 1.10)	1.1 (-0.7 to 2.8)	.22
KDC-MH	295 (18.3)	325 (20.3)	0.89 (0.76 - 1.05)	2.0 (-0.8 to 4.7)	.16

Kısaltma: KDC-MH-Kalp dışı cerrahiye bağlı miyokard hasarı; GA- Güven aralığı.

Çalışma sonuçlarının yorumlanması

Tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan KDC-MH ve ölümcül olmayan inmeden oluşan bir bileşiğin sekonder sonuçlarında anlamlı bir fark yok ancak benzer şekilde olumlu eğilimler görüldü; tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan felçten oluşan bileşik; KDC-MH, Mİ veya Mİ'nin dördüncü evrensel tanımını karşılamıyor.

Göğüs tüpünün çıkarılmasına kadar geçen süre, hastanede geçirilen günler, taburcu ünitesindeki geceler veya yoğun bakım ünitesindeki geceler arasında herhangi bir fark yoktu.

- Güvenlik açısından, kolşisin grubundaki hastaların %6,4'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %5,2'sinde görülen sepsis veya enfeksiyon açısından gruplar arasında fark yoktu (HR= 1,24; %95 GA, 0,93). - 1.66).
- Enfeksiyöz olmayan diyare kolşisinle daha yaygındı; HR= 3,64 (%95 GA, 2,54 - 5,22) için 134 olay (%8,3) buna karşın plaseboyla 38 (%2,4) vakaydı.

ESC sunumunda: İki post hoc analizde kolşisinin, iki ortak primer sonucun bileşimini önemli ölçüde azalttığı belirtildi:

Sonuç olarak Conen'in sunumunda şunlar kaydedildi: Klinik açıdan önemli perioperatif AF veya KDC-MH, kolşisin grubunda %22,4 ve plasebo grubunda %25,9 oranında meydana geldi (HR= 0,84; %95 GA, 0,73 - 0,97; P = 0,02).

- Kolşisin aynı zamanda vasküler mortalite, ölümcül olmayan KDC-MH, ölümcül olmayan inme ve klinik olarak önemli AF'nin bileşimini de önemli ölçüde azalttı; bu olaylardan biri Kolşisin grubundaki hastaların %22,6'sında görülürken plasebo grubundaki hastaların %26,4'ünde görüldü (HR= 0,83; %95 GA, 0,72 - 0,96; P = 0,01).
- Araştırmacılar ayrıca kesi tipine göre her iki ortak primer sonuç üzerinde önemli etkileşimler bildirdi; "torakoskopik olmayan cerrahiye kıyasla torakoskopik cerrahi geçiren hastalar arasında daha güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı etkiler olduğunu öne sürülüyor.
- Torakoskopik cerrahi geçiren hastalarda kolşisin ile KDC-MH üzerinde faydalı bir etki vardı (HR= 0,80; %95 GA, 0,66 - 0,98), ancak açık cerrahi geçirenlerde herhangi bir etki görülmedi (HR= 1,15; %95 GA, 0,87 - 1,53) ; etkileşim için P = .041).

Düşük-Riskli Hastalar

COP-AF sunumuna davet edilen tartışmacısı Jean-Claude Tardif: Açık cerrahi yaklaşımlar yerine torakoskopik yaklaşımların daha fazla kullanılmasıyla perioperatif AF riskinin önemli ölçüde azaldığına dikkat çekti:

- Bu araştırmanın popülasyonu nispeten gençti; yaş ortalaması 68'di; eşlik eden kardiyovasküler hastalık (KVH)'nin varlığı yaklaşık %9 gibi düşüktü; tasarım gereği daha önce AF geçirmiş olan hastalar hariç tutulmuştur; ve hastaların yalnızca %20 kadarı açık yaklaşımla ameliyat oldu.
- Dolayısıyla hasta popülasyonu muhtemelen rölatif olarak düşük atriyal fibrilasyon riski altındaydı ve tabii ki bu popülasyondaki %7,5 olan perioperatif AF insidansı, çalışmanın istatistiksel gücünde varsayılan olan %9 oranından daha düşüktü.

Post hoc analizlerin KDC-MH ve AF bileşimi üzerinde nominal olarak anlamlı bir etki gösterdiğini ancak her iki sonucun farklı patofizyolojisi ve klinik sonuçları göz önüne alındığında bu kombinasyonun gerekçelendirilmesinin oldukça zor olduğunu belirtti. Bu çalışmada postoperatif inme insidansı gibi, sekonder bir sonuç olarak postoperatif MI insidansı da düşük, %1'den az oldu. AF'yi tetikleyen perikarddaki kan varlığı ile arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, COP-AF'de perioperatif perikardit insidansını bilmek ilginç olacaktır.

Kolşisin, günümüzde akut ve tekrarlayan perikarditin tedavisinde ilk tedavi basamağını temsil eder, son olarak COP-AF'de kullanılandan daha düşük bir dozda (günde bir kez 0,5 mg) düşük doz kolşisin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'li hastalarda aterotrombotik olay riskini azaltmak için hem ABD FDA hem de Health Canada tarafından onaylanan ilk anti-inflamatuar ajandır. Bu tür hastalarda iskemik olayların önlenmesi için yeni bir tedavi yöntemi önerildiğine inanılıyor.

Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial

David Conen, Michael Ke Wang, Ekaterine Popova, Prof Matthew T V Chan, Prof Giovanni Landoni, Juan P Cata, et al.

Published: August 25, 2023 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01689-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01689-6)

Majör torasik cerrahi geçiren hastalarda kalp dışı cerrahi sonrası perioperatif atriyal fibrilasyon ve miyokard hasarı üzerine kolşisinin etkisi (COP-AF): *Uluslararası Randomize Bir Çalışma*

Özet

Arka plan- Daha yüksek seviyelerde inflammatuar biyomarkerler, kalp dışı cerrahi sonrası perioperatif atriyal fibrilasyon ve miyokard hasarı (KDCMH) riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kolşisin bu komplikasyonların görülme sıklığını azaltabilecek bir antiinflammatuar ilaçtır.

Metodlar- COP-AF, 11 ülkedeki 45 tesiste gerçekleştirilen randomize bir çalışmaydı. 55 yaşında veya daha büyük olan ve kalp dışı büyük göğüs ameliyatı geçiren hastalar, ameliyattan önceki 4 saat içinde başlayıp 10 gün boyunca devam edecek şekilde, günde iki kez 0.5 mg oral kolşisin veya eşleşen plasebo almak üzere rastgele (1:1) atandı. Randomizasyon bilgisayarlı, web tabanlı bir sistem kullanılarak yapıldı ve merkeze göre tabakalandırıldı. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastalar, veri toplayıcılar ve hakemler tedavi görevlerinde maskelendi.

- Ortak primer sonuçlar, 14 günlük takip sırasında klinik olarak önemli perioperatif atriyal fibrilasyon ve KDCMH idi.
- Ana güvenlik sonuçları sepsis veya enfeksiyon ile bulaşıcı olmayan ishalin birleşimiydi

Bulgular- 14 Şubat 2018 ile 27 Haziran 2023 arasında 3209 hasta kaydedildi (ortalama yaş 68 yıl [SS 7], 1656'sı [%51.6] erkek). Kolşisine ayrılan 1608 hastanın 103'ünde (%6.4) ve plaseboya atanan 1601 hastanın 120'sinde (%7.5) klinik olarak önemli atriyal fibrilasyon meydana geldi (HR: 0.85, %95 GA[Güven aralığı] 0.65 ila 1.10; mutlak risk azalması [MRA]: %1.1, %95 GA -0.7 ila 2.8; p=0.22).

- KDCMH, kolşisine atanan 295 (%18.3) hastada ve plaseboya atanan 325 (%20.3) hastada meydana geldi (HR=:0.89, 0.76 ila 1.05; ARR %2.0, -0.8): 4.7'ye; p=0.16).
- Sepsis veya enfeksiyonun birleşik sonucu kolşisin grubunda 103 (%6.4) hastada ve plasebo grubunda 83 (%5.2) hastada ortaya çıktı (HR: 1.24, 0.93–1.66). Enfeksiyöz olmayan diyare kolşisin grubunda (134 [%8.3] olay) plasebo grubuna (38 [%2.4]; HR: 3.64, 2.54–5.22) göre daha yaygındı.

Sonuç- Majör kalp dışı göğüs ameliyatı geçiren hastalarda, kolşisin uygulanması klinik açıdan önemli atriyal fibrilasyon veya KDCMH insidansını anlamlı düzeyde azaltmadı ancak çoğunlukla benin, enfeksiyöz olmayan ishal riskini artırdı.