

Valtteri Muroke ja Juha Sinisalo

Kolkisiini sepelvaltimotaudin hoidossa

Sepelvaltimotautia ehkäisevän lääkityksen rintamalla on tehty viime vuosina uusia merkittäviä löytöjä sekä lipidipitoisuuksien pienentämisen että tulehduksen hillitsemisen osalta. Vuosikymmenten ajan LDL-kolesterolin on ollut pääasiallinen sepelvaltimotautia ehkäisevän lääkityksen kohde, vaikka myös moninaiset tulehdusmekanismit ovat tärkeitä sepelvaltimotaudin synnyssä. Parhaiten osoitettu mekanismi on kolesterolikiteiden, hapettuneiden lipidien ja muiden ärsykkeiden välityksellä käynnistyvä NLRP3-inflammasomin aktivaatio. Pääasiassa makrofageissa sijaitseva NLRP3-inflammasomi on solunsisäinen tunnistin, joka reagoi soluvaurioihin ja tulehdusärsykkeisiin. Aktivaatio johtaa kaspaasi 1 -entsyymin kautta interleukiini 1:n (IL-1) ja IL-18:n aktivaatioon ja edelleen IL-6:n tuotantoon (1).

Kolkisiini on yli tuhat vuotta vanha syysmyrkkyliljan (*Colchicum autumnale*) siemenistä saatava lääke, jota on käytetty kihdin ja Välimeren kuumeen hoitoon (2). Viime vuosikymmenellä käyttöaiheet laajentuivat myös perikardiitin hoitoon (3). Kolkisiinilla on useita tulehduksellisia vaikutuksia (4). Se vähentää mikrotubulusten polymerisaatiota, ja tätä kautta sen ajatellaan estävän NLRP3-inflammasomin muodostumista ja edelleen vähentävän IL-1:n, IL-18:n ja IL-6:n tuotantoa. Kolkisiini häiritsee myös valkosolujen pääsyä kohdekudokseen ja estää neutrofiilien degranulaatiota (KUVA).

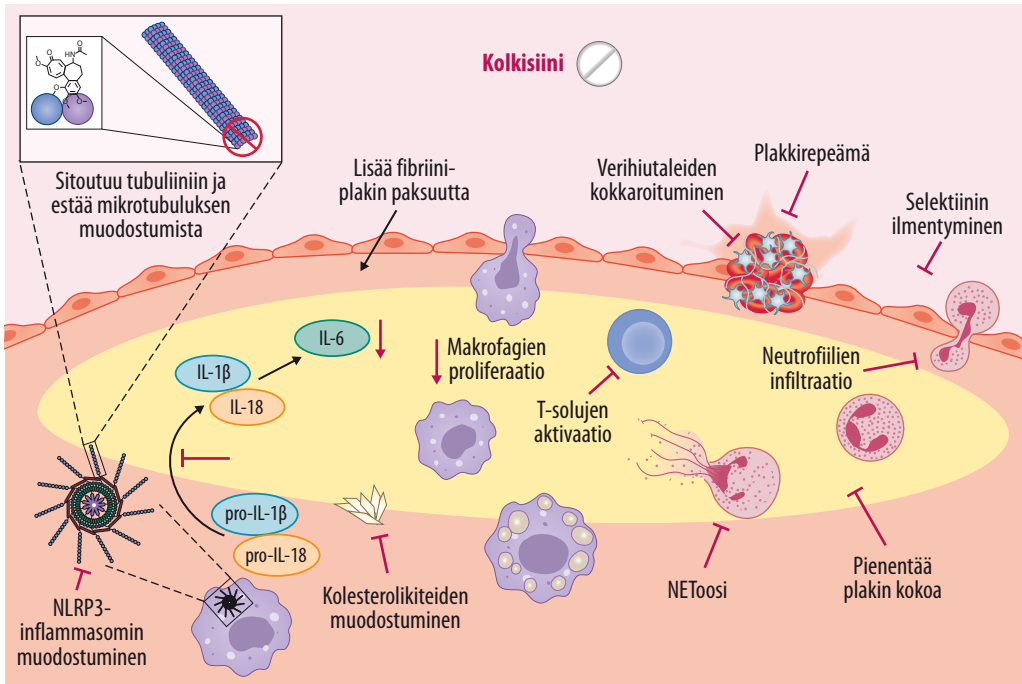
Alustava signaali kolkisiinin hyödystä sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä saatiin LoDoCo-tutkimuksesta (5). Tutkittuja pääte-tapahtumia olivat sydäninfarkti, aivoinfarkti, sydänperäinen kuolema, onnistunut elvytys ja kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio (5). Tämän jälkeen hyöty on osoitettu kah-

dessä suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa. Ensiksi vajaan 5 000 potilaan lumekontrolloitu COLCOT-tutkimus osoitti sydäninfarktin jälkeen aloitetun kolkisiinin vähentävän sydän- ja verisuonitapahtumia 23 % lumelääkitykseen verrattuna (6).

LoDoCo2-tutkimuksessa osoitettiin sittemmin kolkisiinin teho myös noin 5 500:n kroonista sepelvaltimotautia sairastavan potilaan hoidossa (7). Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat vähenivät 31 % lumelääkitysryhmään verrattuna. Tulosten perusteella kolkisiinin teho sydäntapahtumien estossa on jopa suurempi kuin PCSK-9:n estäjien (2). Näiden tulosten seurauksena kolkisiini on nostettu sekä Euroopan että Yhdysvaltojen hoitosuosituksiin, ja viimeisimmässä Euroopan kardiologisen seuran (ESC) kroonisen sepelvaltimotaudin hoitosuosituksessa kolkisiinille määritettiin suositusluokka II näytönastetasolla A (8).

Tuorein kolkisiinia koskeva tutkimus CLEAR-SYNERGY on herättänyt hämmennystä (9). Noin 7 000 potilaan tutkimukseen rekrytoitiin pääasiassa ST-nousuinfarktipotilaita (95 %), ja kolkisiinilääkitys aloitettiin 72 tunnin kuluessa sydäninfarktista. Yllättäen tutkimus ei osoittanut kolkisiinin vähentävän merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia kolmen vuoden seurannassa (riskitehtävien suhde, HR 0,99; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,16; $p = 0,93$).

Tutkimuksen tulokset ovat ristiriidassa kahden aikaisemman tutkimuksen kanssa. Varinkin kolme asiaa saavat epäilemään tulosten luotettavuutta. Ensinnäkin sydäninfarkteja on saatettu aliraportoida. Ennen COVID-19-pandemiaa kolkisiini vähensi ensisijaista päätetapahtumaa 22 %, mutta pandemia-aikana eroa ei



KUVA. Tulehduksen ja ateroskleroosin mekanismit sekä kolkisiinin vaikutuskohteet (21). Kolkisiini hillitsee tulehduksen sitoutumalla tubuliiniin, mikä häiritsee NLRP3-inflammasomin toimintaa. Kolkisiini estää myös inflammasomia aktivoivien kolesterolikiteiden muodostumista. Näiden seurauksena interleukiini 1 β :n (IL-1 β) ja IL-18:n aktivoituminen estyy ja edelleen IL-6:n vapautuminen vähenee. Lisäksi kolkisiini estää valkosolujen pääsyä kohdekudokseen, vaikeuttaa valkosolujen tarttumista häiritsemällä selektiinin muodostumista ja ehkäisee neutrofiilien solunulkoisten verkkojen (neutrophil extracellular trap, NET) muodostumista. Kolkisiinilla on todennäköisesti myös Th1- ja Th17-lymfosyyttejä estävä vaikutus. Kolkisiinin on myös havaittu estävän verihiutaleiden kokkaroitumista, paksuntavan valtimoplakin fibrinikattoja ja vähentävän plakkirepeämiä.

enää havaittu, mikä voi selittyä sydäninfarktien jopa yli 50 %:n aliraportoinnilla verrattuna sydänkuolemiin (10,11). Samaa ilmiötä on havaittu myös muissa pandemian aikana tehdyissä kardiologisissa tutkimuksissa (12). Toiseksi kolkisiiniryhmän herkän CRP:n (hsCRP) pitoisuus jäi keskimäärin suureksi (3 mg/l), mikä viittaa riittämättömään tulehduksen vähenemiseen tyypillisellä kolkisiinin käyttäjällä. Tulehduksen vähentävän hoidon hyöty on osoitettu erityisesti tutkittavilla, joiden hsCRP pienenee alle arvon 2 mg/l (13). Kolmanneksi tutkimukseen osallistuneiden potilaiden jakauma oli poikkeuksellinen. Pohjois-Makedoniasta, jonka väestö on 1,8 miljoonaa henkilöä, rekrytoitiin eniten potilaita: 37 % (n = 2 589) koko aineistosta. Tämä tarkoittaa, että noin 50 % kaikista tutkimusjakson ST-nousuinfarktipotilaista osallistui tutkimukseen (14). Tuoreessa meta-analyysissä kolkisiini on kuitenkin vaikuttanut

tehokkaalta myös huomioitaessa CLEAR-SYNERGY-tutkimuksen tulokset (15).

Kolkisiini on pääasiassa hyvin siedetty lääke. Yleisin hoidon keskeytykseen johtava haittavaikutus ovat maha-suolikanavan haitat (6,7,9). COLCOT-tutkimuksessa kolkisiini lisäsi myös keuhkokuumeen riskiä 50 % lumelääkitykseen verrattuna (6). Huolta herätti myös LoDoCo2-tutkimuksessa havaittu tilastollisesti ei-merkittävä signaali kohti suurempaa kuolleisuutta (7). Sitä ei kuitenkaan ole todettu laajemmassa kolkisiinia käsittelevässä meta-analyysissä (15).

Tulehdukseen puuttuminen sekundaaripreventiossa vaikuttaa kannattavalta, ja hsCRP-määritys voi toimia ohjenuorana oikeaan potilasvalintaan. Suurentuneen riskin raja-arvona on tyypillisesti käytetty vakaassa tilanteessa mitattua arvoa alle 2 mg/l, ja jopa kolmella viidestä sepelvaltimotautipotilaasta hsCRP-arvo on tätä suurempi (16). Samaan aikaan ei ole

kuitenkaan syytä unohtaa tehokasta lipidien hoitoa, sillä edelleen alle puolet sekundaari-preventiopotilaista saavuttaa heille määritetyt LDL-pitoisuustavoitteet (17).

Kolkisiini on vasta alkua tulehdusta ehkäisevien lääkitysten saralla, ja tulehdukseen vaikuttavia reittejä tutkitaankin aktiivisesti. Käynnissä olevassa ARTEMIS-tutkimuksessa selvitetään, voidaanko sydäninfarktin jälkeen aloittavalla tehokkaalla IL-6-vasta-aineella tsitivekimabilla ehkäistä uusia sydän- ja verisuonitapahtumia

(18). Myös spesifisesti NLRP3-inflammasomiin vaikuttavat molekyylit ovat mielenkiinnon kohteena (19). Käynnissä olevassa COLCOT-T2D-tutkimuksessa selvitetään, toimiiko kolkisiini myös suuren riskin tyyppin 2 diabetesta sairastavien primaaripreventiossa.

Edullisena ja tehokkaana lääkkeenä kolkisiini vaikuttaa houkuttelevalta lisältä sepelvaltimotautia ehkäisevien lääkitysten valikoimaan. Kustannusvaikuttavana hoitona sitä voitaisiin käyttää laajemmin (20). ■



VALTTERI MUROKE, LT, research fellow
Montreal Heart Institute



JUHA SINISALO, LKT, professori,
osastonylilääkäri
HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

SIDONNAISUUDET

Valtteri Muroke: Apuraha (Orionin Tutkimussäätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbot)

Juha Sinisalo: Apuraha (Amgen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Abbott, Amarin, Bayer, Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb), luottamustoimet (Kumppanuusrekisteri/THL, Digihoitopolun kehittäminen, HUS Euroopan Kardiologinen Seura, ESC), hankkeet (Genomilääketieteen asiantuntijaryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (usean lääketieteellisen säätiön hallituksessa tai arvioimassa apurahoja)

KIRJALLISUUTTA

1. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, ym. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010;5:e11765.
2. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:648–60.
3. Imazio M, Brucato A, Cemin R, ym. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522–8.
4. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341–50.
5. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, ym. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
6. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, ym. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505.
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, ym. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838–47.
8. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, ym. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–537.
9. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, ym. Colchicine in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2025;392:633–42.
10. Tardif JC, Kouz S. Efficacy and safety of colchicine and spironolactone after myocardial infarction: the CLEAR-SYNERGY trial in perspective. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2024;13:843–4.
11. Misra A, Psaltis PJ, Mondal AR, ym. Implications and limitations of the CLEAR-SYNERGY trial for the use of low-dose colchicine in cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res* 2025;4:251–3.
12. Zile MR, Desai AS, Costanzo MR, ym. The GUIDE-HF trial of pulmonary artery pressure monitoring in heart failure: impact of the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2022;43:2603–18.
13. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, ym. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:319–28.
14. Kedev S, Zafirovska B, Kalpak O, ym. Macedonia: coronary and structural heart interventions from 2010 to 2015. *EuroIntervention* 2017;13:247–50.
15. Samuel M, Berry C, Dubé MP, ym. Long-term trials of colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2025;46:2552–63.
16. Mazhar F, Faucon AL, Fu EL, ym. Systemic inflammation and health outcomes in patients receiving treatment for atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2024;45:4719–30.
17. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, ym. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89.
18. ARTEMIS – effects of ziltivekimab versus placebo on cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. Novo Nordisk. *ClinicalTrials.gov* 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118281>.
19. A randomized, placebo-controlled, parallel-group, investigator- and participant-blinded phase 2a study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of DFV890 for inflammatory marker reduction in adult participants with coronary heart disease and elevated hsCRP. Novartis Pharmaceuticals. *ClinicalTrials.gov* 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06031844>.
20. Fiolet ATL, Keusters W, Blokzijl J, ym. Cost-effectiveness of low-dose colchicine in patients with chronic coronary disease in The Netherlands. *Eur Heart J* 2025;11:89–96.
21. Muroke V, Tardif JC. Colchicine and stabilization of coronary artery plaques. *Cardiovasc Res* 2025;121:374–5.