

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Editorial: Colchicin – neuer**

**Standard in der KHK?**

Krychtiuk KA, Speidl W

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2021; 28*

(1-2), 7-9

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Member of the



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



**ÖKG**  
Österreichische  
Kardiologische  
Gesellschaft

# Herzschrittmacher Curriculum 2021

Theoretischer Sachkunde-Kurs

**20.-22. September 2021**

Schloß Wilhelminenberg, Wien

[Download Programm](#)

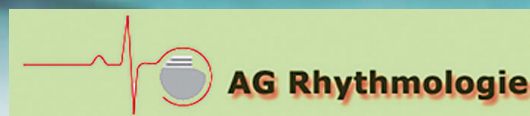


**ÖKG**  
Österreichische  
Kardiologische  
Gesellschaft

## **Crashkurs ICD- und CRT-Therapie**

Von Theorie zu Praxis

**15. bis 16. Oktober 2021, Salzburg**



**AG Rhythmologie**

**ARBEITSGRUPPE RHYTHMOLOGIE DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT**

Anmeldung online erbeten unter:

<https://registration.maw.co.at/icd21>

[www.atcardio.at](http://www.atcardio.at)

Kontakt:



Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft  
Tel.: +43 1 536 63-85 oder -34, E-mail: [kardio@maw.co.at](mailto:kardio@maw.co.at)  
Ansprechperson: Marielle Wenning, Barbara Horak  
[www.maw.co.at](http://www.maw.co.at)

## Aktuelle Studien vorgestellt durch das Editorial-Board

# Colchicin – neuer Standard in der KHK?

K. Krychtiuk, W. Speidl

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II

Seit bereits mehr als drei Jahrzehnten gibt es Hinweise darauf, dass die Atherosklerose mehr ist als eine reine Cholesterinspeichererkrankung in der Gefäßwand. Inflammatorische Prozesse scheinen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose einzunehmen [1]. Dank der Möglichkeit der gezielten Genmodifikation konnten einerseits Mausmodelle der Atherosklerose überhaupt erst etabliert werden und andererseits die Wichtigkeit und Rolle der einzelnen Bestandteile des Immunsystems innerhalb der Atherogenese herausgearbeitet werden [2]. Es konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem in allen Phasen der Atherogenese involviert ist, von der Initiation und Progression bis hin zur Destabilisierung und zum Myokardinfarkt, sowie in der Zeit nach einem überlebten Myokardinfarkt [3]. Limitation des Mausmodells sowie Unterschiede in der Pathophysiologie der Erkrankung in Tier und Mensch erschwerten bisher die Umsetzung dieser herausragenden Daten im klinischen Alltag und so blieben viele der oben genannten Erkenntnisse in der Translation von „bench to bedside“ verloren [4].



K. Krychtiuk



W. Speidl

Obwohl inflammatorische Biomarker zur Risikostratifizierung, Behandlungsüberwachung und Therapieentscheidung ein großes Potential hätten, spielen sie in der täglichen Praxis bisher nur eine geringe Rolle. Ein vielversprechender Biomarker ist das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP), welches durch Praktikabilität, niedrige Kosten und Reproduzierbarkeit gekennzeichnet ist und sowohl bei Gesunden, aber auch in der stabilen KHK sowie dem Myokardinfarkt und insbesondere in der Nachbetreuung im Rahmen der Sekundärprävention einen Prädiktor für klinische Ereignisse darstellt [5–7]. Beobachtungsstudien zeigten sogar, dass hsCRP und LDL-Cholesterin in der Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen vergleichbar sind und dass jene Patienten, welche durch niedrige LDL-C-als auch niedrige hsCRP-Werte gekennzeichnet sind, das geringste Risiko für neuerliche Ereignisse aufweisen [8, 9].

Die erste Studie, welche eine Medikamentenklasse mit potentiellen anti-inflammatorischen Effekten, in diesem Fall Statine, gezielt bei Probanden mit erhöhtem hsCRP mit durchschlagendem Erfolg getestet hat, war die JUPITER-Studie [9]. Da Statine jedoch bekanntermaßen primär das LDL-Cholesterin senken, konnte damit noch nicht die Frage, ob anti-inflammatorische Therapien kardiovaskuläre Erkrankungen verhindern können, beantwortet werden. Dies änderte sich erst im Jahr 2017, als die CANTOS-Studie zeigen konnte, dass eine gezielte Therapie mit einem Interleukin-1-Antikörper bei Patienten nach einem Myokardinfarkt und gering erhöhtem hsCRP

(> 2 mg/L) kardiovaskuläre Ereignisse verhindern konnte [10]. Aufgrund der immens hohen Kosten und einer gering erhöhten Infektionsrate durch die Canakinumab-Therapie hat sich diese Therapie bisher jedoch in der Praxis nicht durchgesetzt, eine kardiovaskuläre Zulassung wurde bisher von der Hersteller-Firma auch nicht verfolgt. Eine weitere Studie, welche eine rein anti-inflammatorische Therapie im kar-

diovaskulären Setting getestet hat, in diesem Fall Methotrexat, war die CIRT-Studie [11]. Es wurden ebenfalls Patienten nach Myokardinfarkt oder Mehrgefäß-Erkrankung eingeschlossen, ein erhöhtes hsCRP war jedoch kein Einschlusskriterium. Die Studie konnte keinen Vorteil der Methotrexat-Therapie zeigen – im Gegensatz zu Canakinumab kam es auch nicht zu einem Rückgang der hsCRP-Werte durch Methotrexat.

Die Suche nach möglichen anti-inflammatorischen Substanzen zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse war damit nicht zu Ende, insbesondere aufgrund der positiven Signale der CANTOS-Studie. Colchicin, eine altbekannte Substanz gewonnen aus der Herbstzeitlose (Abb. 1), ist ein Mitose-



Abbildung 1: Die Herbstzeitlose (Colchicum autumnale). Quelle: Wikipedia.



**Tabelle 1:** Aktuelle und eventuell zukünftige Indikationen für eine Colchicin-Therapie

Indikation	Dosierung	Anmerkung
Akuter Gichtanfall	So früh wie möglich (innerhalb von 12 Stunden): 1 mg, gefolgt von 0,5 mg nach 1 Stunde. Bei Bedarf 0,5 mg alle 8 Stunden (maximal 6 mg insgesamt).	Sofortige Beendigung bei Auftreten von Durchfall oder Erbrechen
Prophylaxe eines Gichtanfalls	0,5–1 mg täglich für maximal 6 Monate	Vorsicht bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie Patienten > 65a
Akute Perikarditis	0,5 mg 2× täglich (> 70 kg) 0,5 mg 1× täglich (< 70 kg) für 3 Monate	Dosisanpassung bei Nieren- und Leberfunktionsstörung!
Rezidivierende Perikarditis	0,5 mg 2× täglich (> 70 kg) 0,5 mg 1× täglich (< 70 kg) für mindestens 6 Monate	Dosisanpassung bei Nieren- und Leberfunktionsstörung!
Koronare Herzkrankheit	0,5 mg 1× täglich	Keine Zulassung! Bisher nur in Studien angewandt

Hemmstoff, der primär zur Therapie der Gicht eingesetzt wird. Neben den direkten Wirkungen auf neutrophile Granulozyten weist Colchicin zusätzliche anti-entzündliche Wirkungen auf, welche heutzutage hauptsächlich in der Therapie der rezidivierenden Perikarditis genutzt werden [12] (Tab. 1). So scheint Colchicin Effekte auf zelluläre Adhäsionsmoleküle und damit verbunden die Monozyten/Makrophagen-Migration zu haben, ebenso wird die Produktion inflammatorischer Zytokine und der Aufbau des Inflammasoms und damit die Produktion von Interleukin-1 reduziert. Beobachtungsstudien legten einen Zusammenhang zwischen Colchicin-Einnahme und einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nahe. Patienten mit normaler Nierenfunktion, welche aufgrund einer Gicht Colchicin verschrieben bekommen haben, entwickelten seltener eine KHK oder einen Myokardinfarkt als jene ohne Colchicin-Therapie [13].

In der Lo-Do-Co-Studie zeigten Patienten mit stabiler KHK welche mit Colchicin (0,5 mg, 1× täglich) therapiert wurden, weniger kardiovaskuläre Ereignisse als jene, die nicht therapiert wurden [14]. Diese interessanten ersten Ergebnisse wurden jedoch abgeschwächt durch die Tatsache, dass die Studie ohne Placebo-Kontrolle lediglich etwas mehr als 500 Patienten rekrutierte. Aufgrund des besonders hohen Risikos wiederkehrender Ereignisse nach einem ACS wurden in der COLCOT-Studie mehr als 4500 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach einem Myokardinfarkt zu einer Placebo-Therapie versus einer Therapie mit 0,5 mg Colchicin 1× täglich randomisiert [15]. Der zusammengesetzte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzstillstand mit Reanimation, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie Notfalls-Hospitalisierung aufgrund von Angina pectoris, welche zu einer koronaren Revaskularisierung führten) konnte um 23 % gesenkt werden. Betrachtet man die Endpunkte einzeln, so zeigte sich eine signifikante Reduktion für den Schlaganfall sowie die notfallmäßige Rehospitalisierung mit Revaskularisierung, die Schlaganfall-Rate wurde gar um 74 % gesenkt. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von hsCRP-Werten, in einer kleinen Untergruppe konnte interessanterweise kein Effekt von Colchicin auf zirkulierendes CRP gezeigt werden. Unerwünschte Ereignisse, welche in der Colchicin-Gruppe häufiger auftraten, waren gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Pneumonien, welche jedoch nicht tödlich verliefen. Ein rezentes systematisches Review und Meta-Analyse konnte die positiven Effekte für Schlaganfall bestätigen [16]. Ob eine Colchicin-Therapie

nach einem Schlaganfall positive Effekte aufweist, soll die derzeit rekrutierende CONVINCe-Studie klären (NCT 02898610, clinicaltrials.gov).

Am ESC 2020, welcher aufgrund der COVID-19-Pandemie zum ersten Mal rein digital ausgetragen wurde, wurde schließlich das Lo-Do-Co-2-Trial präsentiert, welches nun mit über 5000 Patienten mit chronischer KHK und einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign die Schwächen der ersten Lo-Do-Co-Studie kompensieren konnte [17]. Die Patienten wurden zu einer Therapie mit 0,5 mg Colchicin 1× täglich oder Placebo-randomisiert und im Mittel 28 Monate nachverfolgt, der primäre zusammengesetzte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, spontaner Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Ischämie-getriggerte Revaskularisierung) trat in der Colchicin-Gruppe um 31 % seltener als in der Placebo-Gruppe auf. Verschiedene sekundäre Endpunkte, meist Zusammensetzungen der individuellen Endpunkte, aber auch die Rate an Myokardinfarkten, konnten signifikant gesenkt werden. Überraschenderweise war die Rate an nicht-kardiovaskulären Todesfällen in der Colchicin-Gruppe gering höher. Eine rezente Meta-Analyse, welche die drei genannten Studien sowie die COPS-Studie enthielt, zeigte eine Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Colchicin-Therapie mit der Ausnahme kardiovaskulärer Todesfälle [18].

Nach zwei qualitativ hochwertigen, randomisiert-kontrollierten Studien an jeweils mehr als 5000 Patienten sowohl nach Myokardinfarkt, aber auch mit stabiler KHK, welche eindeutige Vorteile einer Colchicin-Therapie gezeigt haben, stellt sich nun die Frage, ob und wenn ja bei welchen KHK-Patienten eine Colchicin-Therapie eingesetzt werden sollte. Der niedrige Preis und die relativ gute Verträglichkeit ermöglichen einen potentiellen breiten Einsatz. Gastrointestinale Nebenwirkungen sowie eine möglicherweise erhöhte Infektrate sowie ein kurzes Follow-up der randomisierten Studien erschweren derzeit noch den Einsatz. Zu beachten ist auch, dass Colchicin eine schmale therapeutische Breite hat und bei chronischer Niereninsuffizienz nicht angewandt werden soll und im Lo-Do-Co-2-Trial Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 1,7 mg/dl oder einer eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ausgeschlossen wurden. Weiters wird Colchicin von CYP3A4 abgebaut und von P-gp transportiert, weshalb zahlreiche relevante Arzneimittel-Wechselwirkungen möglich sind.

Zwei große RCTs sind derzeit noch in der Rekrutierungsphase: die bereits genannte CONVINCENCE-Studie an Patienten nach Schlaganfall sowie die CLEAR-Synergy-Studie, die in einem komplexen Studiendesign an STEMI-Patienten sowohl prozedurale, aber auch medikamentöse Ansätze testet (Colchicin und Spironolacton; NCT03048825).

Spätestens nach diesen Ergebnissen sollten genug Daten vorliegen, um eine Empfehlung oder Ablehnung zur breiten Colchicin-Anwendung bei KHK-Patienten geben zu können.

#### Literatur:

- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Libby P, Hansson GK. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1594–607.
- Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis. *Hamostaseologie* 2013; 33: 269–82.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
- Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 449–55.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *New Engl J Med* 1994; 331: 417–24.
- Ridker PM, Kastelein JJ, Genest J, Koenig W. C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and both are important for quality clinical care. *Eur Heart J* 2013; 34: 1258–61.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *New Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New Engl J Med* 2017; 377: 1119–31.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *New Engl J Med* 2019; 380: 752–62.
- Stock JK. Residual inflammatory risk: Lessons from trials for the future. *Atherosclerosis* 2020; 311: 103–4.
- Shah B, Toprover M, Crittenden DB, et al. Colchicine use and incident coronary artery disease in male patients with gout. *Can J Cardiol* 2020; 36: 1722–8.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404–10.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2019; 381: 2497–505.
- Khandkar C, Vaidya K, Patel S. Colchicine for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2019; 41: 582–90.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2020; 36: 1838–47.
- Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2020; E-pub ahead of print.

#### Korrespondenzadresse:

PD Konstantin Krychtiuk, MD, PhD  
 Klinische Abteilung für Kardiologie  
 Universitätsklinik für Innere Medizin II  
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
 E-Mail: konstantin.krychtiuk@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)