

Colchicintherapie nach Myokardinfarkt

R. Klingenberg & S. Nitschmann

Der Internist

ISSN 0020-9554

Volume 61

Number 7

Internist (2020) 61:766-769

DOI 10.1007/s00108-020-00768-2

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Internist 2020 · 61:766–769

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00768-2>

Online publiziert: 26. Februar 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg

M. Hallek, Köln

C. Jacobshagen, Göttingen

W. Lehmacher, Köln

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

H. Wedemeyer, Essen

M. Wehling, Mannheim

**Originalliteratur**

Tardif J-C, Kouz S, Waters DD et al (2019) Early efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>

Ein Myokardinfarkt ist zumeist mit einer Atherosklerose vergesellschaftet, bei deren Entstehung Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Entzündungshemmende Substanzen könnten das Risiko atherosklerotischer Ereignisse verringern. Colchicin ist ein preiswertes entzündungshemmendes Medikament, das oral verabreicht wird und für das in einer Studie [4] eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) gezeigt werden konnte. Ob auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, das mit einer stärkeren Entzündungsreaktion einhergeht, Colchicin sinnvoll eingesetzt werden kann, ist noch umstritten.

Ziel der im Folgenden vorgestellten Studie war es, die Sicherheit und Effektivität einer niedrig dosierten Colchicintherapie nach Myokardinfarkt zu verifizieren.

R. Klingenberg¹ · S. Nitschmann²¹ Abteilung Kardiologie, Kerckhoff-Klinik gGmbH, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim, Deutschland² Lippetal, Deutschland

Colchicintherapie nach Myokardinfarkt

Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)

Zusammenfassung der Studie**S. Nitschmann**

Lippetal, Deutschland

Studiendesign

Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, untersucherinitiierte Multicenterstudie an 167 Zentren in 12 Ländern mit einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 22,6 Monaten.

Einschlusskriterien

- Patienten binnen 30 Tagen nach Myokardinfarkt nach Abschluss geplanter perkutaner Interventionen
- Leitliniengerechte medikamentöse Therapie inklusive Statintherapie

Ausschlusskriterien

- Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35 %
- Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Koronarbypass geplant oder binnen der letzten 3 Jahre implantiert
- Malignom binnen der letzten 3 Jahre oder andere schwere Begleiterkrankungen
- Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt Typ 2
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder mit Glukokortikoiden therapierte Erkrankungen

Endpunkte**Primärer Endpunkt.**

- Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dringliche Hospitalisation aufgrund von Angina pectoris, die eine koronare Revaskularisation bedingt

Sekundärer Endpunkt.

- Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Einzelkomponenten des primären Endpunkts
- Gesamtsterblichkeit
- Koronarrevaskularisation, Krankenhausaufnahme bei Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie

Take home message

Die Gabe von Colchicin im ersten Monat nach einem Myokardinfarkt reduziert kardiovaskuläre Ereignisse bei gutem Sicherheitsprofil. Eine Empfehlung zur Umsetzung in die klinische Praxis lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, da unklar ist, welche Patienten am meisten von der Therapie profitieren, bei insgesamt neutralem Ausgang der Studie im Hinblick auf häufige und relevante Endpunkte wie Todesfälle und Myokardinfarkte.

Tab. 1 Endpunktanalyse

Endpunkt	Colchicin (n = 2366)	Placebo (n = 2379)	Hazard Ratio (95 %-KI)	p-Wert
<i>Kombinierter primärer Endpunkt^a</i>	131 (5,5 %)	170 (7,1 %)	0,77 (0,61–0,96)	0,02
– kardiovaskulärer Tod	20 (0,8 %)	24 (1,0 %)	0,84 (0,46–1,52)	–
– Wiederbelebung nach Herzstillstand	5 (0,2 %)	6 (0,3 %)	0,83 (0,25–2,73)	–
– Herzinfarkt	89 (3,8 %)	98 (4,1 %)	0,91 (0,68–1,21)	–
– Schlaganfall	5 (0,2 %)	19 (0,8 %)	0,26 (0,10–0,70)	–
– Dringliche Hospitalisation aufgrund von Angina pectoris, die eine koronare Revaskularisation bedingt	25 (1,1 %)	50 (2,1 %)	0,50 (0,31–0,81)	–
<i>Sekundäre Endpunkte</i>				
<i>Kombinierter sekundärer Endpunkt^b</i>	111 (4,7 %)	130 (5,5 %)	0,85 (0,66–1,10)	–
Tod	43 (1,8 %)	44 (1,8 %)	0,98 (0,64–1,49)	–
Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie	10 (0,4 %)	7 (0,3 %)	1,43 (0,54–3,75)	–
Vorhofflimmern	36 (1,5 %)	40 (1,7 %)	0,93 (0,59–1,46)	–

95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall

^aKombinierter primärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dringlicher Hospitalisation aufgrund von Angina pectoris, die eine koronare Revaskularisation bedingt

^bKombinierter sekundärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Myokardinfarkt, Schlaganfall

Methodik

Es wurden 4745 Patienten 1:1 randomisiert: 2366 Patienten in die Colchicin- und 2379 in die Placebogruppe. Zum Studienende lagen die Daten zum Vitalstatus von 99,5 % aller Studienteilnehmer vor.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug knapp über 60 Jahre, 19,2 % waren Frauen und 20,2 % litten an einem Diabetes mellitus. Die Ursache des Myokardinfarkts wurde bei 93 % der Patienten mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandelt. Acetylsalicylsäure bzw. Statine erhielten 98,8 bzw. 99 % der Patienten.

Die Patienten wurden durchschnittlich 13,5 Tage nach Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Ein vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation vor Studienende erfolgte bei 18,4 % der Colchicin- und 18,7 % der Placebopatienten,

wobei die durchschnittliche Dauer der Medikamenteneinnahme 7,1 bzw. 6,1 Monate betrug.

Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 5,5 % der Colchicin- und 7,1 % der Placebopatienten (Hazard Ratio 0,77, 95 %-Konfidenzintervall 0,61–0,96, $p = 0,02$; **Tab. 1**). Bei der Per-protocol-Analyse ereignete sich der primäre Endpunkt bei 5,1 bzw. 7,1 % der Patienten.

Der sekundäre kombinierte Effektivitätseindpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Myokardinfarkt oder Schlaganfall ereignete sich bei 4,7 % der Colchicin- und 5,5 % der Placebopatienten (Hazard Ratio 0,85, 95 %-Konfidenzintervall 0,66–1,10).

Insgesamt ereigneten sich 154 Endpunktereignisse in der Colchicin- und 223 in der Placebogruppe über einen Zeitraum von 52.949 bzw. 53.060 Patienten-Follow-up-Monaten, was einer Endpunktrate von 0,29 in der Colchicin- und 0,42 in der Placebogruppe entspricht.

Nebenwirkungen traten bei 16 % der Colchicin- und 15,5 % der Placebopatienten auf ($p = 0,89$), am häufigsten kam es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Kommentar

PD Dr. med. R. Klingenberg

Abteilung Kardiologie, Kerckhoff-Klinik gGmbH, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim, Deutschland

Colchicin, das Gift der Herbstzeitlosen, ist ein lange bekanntes und kostengünstiges Therapeutikum, das im medizinischen Bereich bislang hauptsächlich Einsatz in der Therapie der Gicht und Perikarditis findet. Colchicin wirkt als Mitosehemmer, in dem es die Ausbildung der Spindelfasern und letztlich die korrekte Ausrichtung und Aufteilung der Chromatiden unterbindet und somit zum Zelltod sich rasch teilender Zellen führt. Dies erklärt auch die häufigste Nebenwirkung Durchfall. Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite, wobei eine Tagesdosis von bis zu 1 mg/Tag üblicherweise gut vertragen wird.

Colchicin hat antiinflammatorische Eigenschaften. Insbesondere hemmt es das NLRP3-Inflammasom in Zellen der angeborenen Immunität (Neutrophile, Monozyten) und darüber die Produktion atherosklerosefördernder proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 β und Interleukin-18 [1]. Die Sekundärprävention der KHK mit Colchicin wurde bereits in kleineren klinischen Studien untersucht. Colchicin führte zu einer Änderung der CT-morphologischen Kriterien im Sinne einer Plaquestabilisierung [2], reduzierte die Konzentration von hochsensitivem C-reaktivem Protein (hs-CRP) im Blut [2, 3] und senkte kardiovaskuläre Ereignisse bei gutem Sicherheitsprofil [4].

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden drei groß angelegte doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien konzipiert:

- **LoDoCo2** (Low Dose Colchicine 2, ACTRN12614000093684), geplanter Einschluss von 5500 Patienten mit stabiler KHK; primärer zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und ko-

Klinische Studien

ronarer Revaskularisation aufgrund von Ischämie

- CLEAR-SYNERGY (A 2×2 Factorial Randomized Controlled Trial of Colchicine and Spironolactone in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction [STEMI]/SYNERGY Stent Registry – CLEAR-SYNERGY [OASIS-9], NCT03048825), geplanter Einschluss von 4000 Patienten mit einem ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die zur perkutanen Koronarintervention zugewiesen werden; primärer zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, erneutem Myokardinfarkt zugehörig zum Zielgefäß, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisation im Zielgefäß aufgrund von Ischämie
- COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial, NCT02551094)

Die Ergebnisse von COLCOT wurden beim letztjährigen Kongress der American Heart Association (AHA) in Philadelphia vorgestellt und am 16.11.2019 im *New England Journal of Medicine* online publiziert [5]. Dieser multizentrische, randomisierte „investigator-initiated trial“ (IIT) wurde ohne Industrieförderung durchgeführt. Die binnen 30 Tagen (Mittel 13,5 Tage) nach einem Myokardinfarkt eingeschlossenen Patienten waren entsprechend aktueller Leitlinien optimal medikamentös therapiert und hatten zu einem hohen Anteil eine perkutane Koronarintervention erhalten. Erstaunlich ist, dass das Studiendesign eine Analyse der antiinflammatorischen Effekte nicht a priori beinhaltete. So wurde erst als nachträglicher Zusatz im Studienprotokoll eine Biomarkersubstudie mit geplanten seriellen Messungen von hs-CRP eingeführt.

In der Intention-to-treat-Analyse war der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dringliche Hospitalisation aufgrund von Angina, die eine koronare Revaskularisation bedingt) in der Colchicingruppe um 23 % niedriger als in der Placebogruppe. Die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern, ist mit rund 63 Patienten hoch („number needed to treat“ = 62,5). Der Befund, dass weder Todesfälle noch Myo-

kardinfarkte in der Colchicingruppe verringert wurden, steht einer Umsetzung dieser insgesamt „positiven“ Studie in die klinische Praxis im Wege.

Die Reduktion des primären Endpunkts war auf eine geringere Rate von Schlaganfällen und Revaskularisationen zurückzuführen. Letztere stellen einen eher „weichen“ Endpunkt dar, da die klinische Entscheidung zur Revaskularisation oft unterschiedlich ausfällt. Die Zahl der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten, war mit $n = 5$ in der Colchicingruppe und $n = 19$ in der Placebogruppe numerisch klein, sodass auch bei statistischer Signifikanz Vorsicht in der Interpretation der Daten angezeigt ist und zunächst die Ergebnisse der beiden anderen Studien (LoDoCo2 und CLEAR-SYNERGY) abgewartet werden sollten, um einen klaren Effekt von Colchicin im Hinblick auf die Schlaganfallinzidenz postulieren zu können. Falls sich dieser Effekt bestätigen sollte, ergäben sich neue Fragen zur Pathophysiologie. Führt Colchicin zu einer Plaquestabilisierung in den hirnzuführenden Arterien und/oder im Aortenbogen? Verringert Colchicin die Inzidenz oder die Dauer klinisch inapparenter Vorhofflimmerepisoden? In COLCOT hingegen war die Inzidenz von dokumentiertem Vorhofflimmern in den beiden Behandlungsarmen gleich (Hazard Ratio 0,93, 95 %-Konfidenzintervall: 0,59–1,46).

Leider waren nur bei einer kleinen Zahl der Patienten ($n = 207$) Konzentrationen von hs-CRP zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und nach 6 Monaten dokumentiert. Im Gegensatz zu den Voruntersuchungen [2, 3] war die durchschnittliche Änderung über die Zeit in den beiden Behandlungsgruppen von COLCOT vergleichbar (–70,0 % für Colchicin und –66,6 % für Placebo), was aufgrund der geringen Patientenzahl jedoch schwer zu interpretieren ist. Eine relevante Subgruppenanalyse im Hinblick auf eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse wäre über das Ausmaß der hs-CRP-Senkung (beispielsweise oberhalb vs. unterhalb des Medians) sehr informativ gewesen. Dieser Aspekt der Identifikation von Patienten mit ausgeprägter Inflammation, die von dieser antiinflammatorischen Therapie

profitieren, wird auch in der Auswertung der beiden weiteren Studien (LoDoCo2 und CLEAR-SYNERGY) von Bedeutung sein.

Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil wurde Colchicin in COLCOT gut vertragen (Colchicin: $n = 372$ [16,0 %] vs. Placebo: $n = 371$ [15,8 %], $p = 0,89$). Es war lediglich eine Häufung von Pneumonien in der Colchicingruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu beobachten ($n = 21$ [0,9 %] vs. $n = 9$ [0,4 %], $p = 0,03$). Interessanterweise war die Inzidenz von Durchfällen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es wurden lediglich mehr Episoden von Übelkeit ($n = 43$ [1,8 %] vs. $n = 24$ [1,0 %], $p = 0,02$) und Flatulenz ($n = 15$ [0,6 %] vs. $n = 5$ [0,2 %], $p = 0,02$) berichtet. Dies ist am ehesten auf die gewählte niedrige Colchicindosierung von 0,5 mg/Tag zurückzuführen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. R. Klingenberg

Abteilung Kardiologie, Kerckhoff-Klinik gGmbH, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
Benckestraße 2–8, 61231 Bad Nauheim, Deutschland
r.klingenberg@kerckhoff-klinik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Klingenberg: Beschäftigungsverhältnisse: Kerckhoff-Klinik. Beratungstätigkeiten: Novartis. Aktienbesitz: keiner. Honorare für Vorträge/Beiträge: Bayer, Servier, Eli Lilly. Reisekostenübernahme: Novartis, Vifor Pharma, Medtronic. Studienunterstützung: Roche Diagnostics, Novartis. Verbindungen zu Krankenkassen, Politik oder sonstigen Interessengruppen: keine. Nichtmaterielle Interessenkonflikte: keine. S. Nitschmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S (2018) The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 269:262–271
2. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, Celermajer DS, Patel S (2018) Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT

Fachnachrichten

coronary angiography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:305–316

3. Nidorf M, Thompson PL (2007) Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 99:805–807
4. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL (2013) Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 61:404–410
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F (2019) Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 381:2497–2505

Eine weitere genetische Ursache für die NAFLD entdeckt

Die nicht-alkoholische Fettleber (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) ist in Europa und den USA die häufigste Ursache für chronische Lebererkrankungen. Neben einem ungesunden Lebensstil ist auch eine genetische Veranlagung für deren Entstehung verantwortlich. NAFLD ist eine komplexe Erkrankung, die Interaktionen verschiedener Gene sowie epigenetische Faktoren spielen eine Rolle. Forschende haben jetzt eine neue Genfamilie entdeckt, die eine wichtige Rolle bei der Vermeidung der Fettleberentstehung spielt. Diese Gene sorgen bei Menschen und Mäusen für die Produktion regulatorischer Proteine der Familie der immun-assoziierten GTPasen, die einer Fettsammlung in der Leber entgegenwirken. Liegt jedoch eine genetische Veränderung vor, werden weniger Proteine gebildet. Untersuchungen zeigen, dass die Leber von Patienten mit NAFLD und Mäusen mit Fettleber deutlich geringere Mengen dieser Proteine aufweist. Die Studie führte ein Forscherteam des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), des Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ) und des Helmholtz Zentrums München durch – alle Partner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).

Neue Gene identifiziert

Das Forscherteam entdeckte einen Bereich auf dem Mauschromosom 18, der mit veränderten Fettmengen der Leber in Verbindung gebracht wurde. Werden die Gene *Ifgga2* und *Ifgga4* abgelesen, entstehen Proteine der Familie der immun-assoziierten GTPasen – in der Maus das Protein IFGGA2 und IFGGA4 und im Menschen das Protein IRGM. Diese Proteine erhöhen eine bestimmte Form des Fettabbaus und wirken der Entstehung einer Fettleber entgegen.

Bei Menschen aber auch bei Mäusen mit einer Fettleber werden die Gene jedoch deutlich weniger abgelesen. „Aufgrund des Verlusts nur einer Base in einer Gensequenz, die das Ablesen eines bestimmten Gens verstärkt, werden die beiden Proteine IFGGA2 und IFGGA4 kaum noch in Leberzellen von Mäusen produziert, die anfällig für eine Fettleber sind“, erklärt Prof. A. Schürmann,

Leiterin der Abt. Experimentelle Diabetologie am DIfE. Auch Patienten mit NAFLD weisen geringere Mengen des Proteins IRGM auf. Dadurch kann der Fettgehalt in der Leber um das 3–4-fache steigen.

Proteine steigern spezifischen Fettabbau in der Leber

Funktionelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Überproduktion der immun-assoziierten GTPasen in Leberzellen oder in der Leber der Maus deren Fettgehalt deutlich reduzierte. „Grund dafür ist die Induktion einer besonderen Form der Autophagie, die spezifisch für den Abbau von Fetten ist und Lipophagie genannt wird“, erläutert Dr. W. Jonas, ebenfalls Studienleiter. Die WissenschaftlerInnen beobachteten, dass nach Aufnahme von Fettsäuren in Leberzellen die immun-assoziierten GTPasen zu den Fetttropfen wandern. Dort binden sie an ein Enzym des Fettabbaus (Adipozyten-Triglycerid-Lipase) und sorgen dafür, dass ein zentrales Protein der Autophagie (LC3B), an den Fetttropfen bindet. Durch die Autophagie von Lipidtröpfchen wird die Menge an Fetten reduziert und so die Entstehung einer Fettleber verhindert. Weitere Untersuchungen zeigten: Wurde die Synthese der Proteine gehemmt, speicherten Mäuse mehr Fett in den Leberzellen. Wurde dagegen die Produktion der Proteine in Leberzellen erhöht, lagerten diese deutlich weniger Fett ein.

„Durch unsere Arbeiten wurden weitere wichtige Gene identifiziert, die eine Fettlebererkrankung bedingen. Zudem vertiefen die Studien-Ergebnisse unser Verständnis darüber, welche zellulären Prozesse stimuliert werden müssen, um einer Fettleber entgegen zu wirken“, fasst Schürmann zusammen.

Originalpublikation: Schwerbel, K. et al: Immunity-related GTPase induces lipophagy to prevent excess hepatic lipid accumulation. *Journal of Hepatology* (2020)

Quelle: Birgit Niesing, DZD