

Niedrigdosiertes Kolchizin in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen

Low-Dose Colchicine in Secondary Prophylaxis of Cardiovascular Diseases

Colchicine 0.5 mg/day administered in addition to statins and other standard secondary prevention therapies appeared effective for the prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary disease.

Wenn Sie einen Patienten mit einem akuten Gichtanfall in der Praxis behandeln, stehen Ihnen i.d.R. drei Optionen zur Verfügung:

- **Kolchizin** (1,2 mg, gefolgt von 0,6 mg in 1 Stunde, Therapiedauer 1 Tag, Wartezeit bis zum nächsten Einsatz 3 Tage)
- **Naproxen** (initial 750 mg, gefolgt von 250 mg alle 8 Stunden – alternativ 2 x 500 mg, Therapiedauer max. 7 Tage)
- **Prednisolon** (40–60 mg/d, für 3 Tage)

Nun will ich hier keineswegs die Gichtbehandlung thematisieren, bei der sich in den letzten Jahren wenig getan hat. Die therapeutische Auswahl weist aber darauf hin, dass alle drei genannten Arzneimittel, also auch das seit Jahrhunderten bekannte und aus Bestandteilen der Herbstzeitlosen extrahierte Kolchizin eine stark entzündungshemmende Wirkung aufweisen. Auf dieser Grundlage sind australische und kanadische Wissenschaftler auf die überraschende Idee gekommen, niedrigdosiertes Kolchizin in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen einzusetzen. Im Vergleich zu der beim akuten Gichtanfall in einem Tag gegebenen Menge von 1,8 mg, beträgt hier die Tagesdosis lediglich 0,5 mg.

Die **LoDoCo** (low dose colchicine) getaufte Studie

- war randomisiert, aber nur für die Untersucher verblindet;
- verglich Kolchizin versus nicht Kolchizin (keine Placebokontrolle);
- schloss 532 Patienten mit klinisch stabiler, angiografisch gesicherter koronarer Herzkrankheit ein;
- ließ die bestehende Medikation (ASS bzw. Clopidogrel 93 %, Statine 95 %) unverändert;
- definierte als primären Endpunkt eine Mischung aus der Inzidenz eines aku-

ten Koronarsyndroms (ACS) sowie der Häufigkeit eines Herzstillstandes außerhalb eines Krankenhauses und eines nichtembolischen Schlaganfalls;

- verfolgte die Teilnehmer mindestens 24 und maximal 44 Monate lang;
- analysierte die Ergebnisse nach dem intention-to-treat-Prinzip. Dabei werden ohne Ausnahme alle randomisierten Patienten erfasst (auch die 32 Personen (11%), welche die Kolchizin-Einnahme nach 30 Tagen wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit beendeten).

Den primären Endpunkt erreichten in der Kolchizingruppe 15 der 282 Patienten (5,3 %), in der Kontrollgruppe 40 der 250 Patienten (16,0 %). Die erzielte *Hazard Ratio* von 0,33 (95% Konfidenzintervall 0,18–0,59) bedeutet eine relative Risikoverminderung von 67 %. Da man aber dieses Maß heute möglichst nicht mehr verwenden sollte, nenne ich hier die m.E. eindrucksvolle **NNT** (number needed to treat): Sie beträgt **elf** (n = 11). Der Effekt ist damit ungefähr doppelt so groß wie bei einer intensiven Statintherapie. Der Hauptteil der erzielten Wirkung ging auf das Konto einer stark verminderten ACS-Häufigkeit. In der Kolchizingruppe verstarben fünf, in der Kontrollgruppe 10 Patienten.

Ab morgen also alle KHK-Patienten auf Kolchizin einstellen? Nein, da gibt es doch noch einige Bedenken, die ich im Folgenden kurz aufzählen will:

- Dies ist die erste Studie mit niedrigdosiertem Kolchizin, und da alle neuen Besen bekanntlich gut kehren, müssen weitere Untersuchungen folgen.
- Die untersuchte Patientenzahl genügte zwar der „internen“ Fallzahlberechnung, ist aber für eine kardiovaskuläre Präventivstudie klein.
- Das Studiendesign war nicht placebo-kontrolliert und damit vielleicht etwas fehleranfälliger als ein klassischer RCT.
- Einige Studienautoren erhielten Zahlungen von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen (keine Hersteller von Kolchizin, dessen Patent schon lange abgelaufen ist).

Alle diese Einwände können m.E. aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich hier mit einiger Wahrscheinlichkeit ein neues Therapieprinzip zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen herausbildet. Dass Kolchizin nicht der erste und einzige Entzündungshemmer ist, der zu diesem Zwecke erprobt wird, zeigt ein Blick in die Geschichte – und die Gegenwart:

- **Corticosteroide** haben sich als unwirksam erwiesen.
- **Nichtsteroidale Antirheumatika** weisen (vielleicht mit der relativen Ausnahme von Naproxen) ein kardiovaskuläres Schädigungspotenzial auf.
- Der subkutan anzuwendende, monoklonale Antikörper **Canakinumap** wird z.Zt. bei 17.200 Postinfarkt-patienten untersucht (*CANTOS – Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*).
- Niedrigdosiertes **Methotrexat** wird aktuell bei 7.000 Personen mit überstandem Herzinfarkt, Typ 2 Diabetes und erhöhtem CRP-Spiegel erprobt (*CIRT – Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*).



Foto: fotolia/winwun

Vergleiche zur Zukunftsträchtigkeit der laufenden Studien sind natürlich spekulativ. Aber gegenüber einem subkutan zu applizierenden, monoklonalen Antikörper mit voraussichtlich schwindelnder Preishöhe oder einem stark nebenwirkungsträchtigen Immunsuppressivum dürften die Chancen für das zwar gastrointestinal eingeschränkt tolerierbare, aber generisch verfügbare und kostengünstige Kolchizin (50 Tbl. Colchicum Disperst 24,97 €) nicht schlecht stehen.

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