



Colchicin – Phönix aus der Asche

Raimund Lunzer · Georg Delle-Karth · Markus Zeitlinger · Marlene Prager · Lena Pracher

Angenommen: 29. November 2024
 © The Author(s) 2025

Zusammenfassung Colchicin ist ein entzündungshemmender pflanzlicher Arzneistoff mit einer jahrtausendealten Geschichte. Es wird seit jeher erfolgreich in der Akuttherapie und Prophylaxe der Gicht eingesetzt und konnte sich einen festen Platz im pharmakologischen Standardrepertoire bei familiärem Mittelmeerfieber, Perikarditis, neutrophilen Dermatosen, Morbus Behçet und oralen therapierefraktären schweren Aphthosen sichern. Rezent hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) Colchicin zugelassen, um das Risiko von Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronarer Revaskularisation und kardiovaskulärem Tod bei erwachsenen Patienten mit bestehender atherosklerotischer Erkrankung oder mit mehreren Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung zu verringern. Der Empfehlungsgrad zur kardiovaskulären Prophylaxe wurde in den aktuellen ESC-Leitlinien von 2024 von IIb auf IIa angehoben. Klinische Studien der vergangenen Jahre belegen ferner einen Effekt beim akuten Koronarsyndrom und Vorhofflimmern. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Colchicin und bietet einen Einblick in rezente und mögliche zukünftige evidenzbasierte Anwendungsgebiete.

Schlüsselwörter Gicht · Kardiovaskulär · Arteriosklerose · Myocard · Familiäres Mittelmeerfieber

Colchicine—Phoenix from the ashes

Summary Colchicine is an anti-inflammatory herbal medicine with a history stretching back thousands of years. It is a cornerstone in the acute and prophylactic treatment of gout and has secured a permanent place in the standard pharmacological repertoire for familial Mediterranean fever, pericarditis, neutrophilic dermatoses, Behçet's disease and severe aphthous ulcers refractory to oral treatment. The US Food and Drug Administration (FDA) has recently approved colchicine to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, coronary revascularization and cardiovascular death in adult patients with established atherosclerotic disease or with multiple risk factors for cardiovascular diseases. The recommendation level for cardiovascular prophylaxis was raised from IIb to IIa in the current European Society of Cardiology (ESC) guidelines from 2024. Clinical studies in recent years also demonstrated an effect for acute coronary syndrome and atrial fibrillation. This review article highlights the efficacy and safety profile of colchicine and provides insights into recent and potential future evidence-based fields of application.

Keywords Gout · Cardiovascular · Arteriosclerosis · Myocardial infarction · Familial Mediterranean fever

Colchicin ist ein trizyklisches, fettlösliches Alkaloid und natürlicher Inhaltsstoff der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) [1]. Die Substanz ist in allen Pflanzenteilen – besonders den Blüten, Samen und Knollen – enthalten und eines der ältesten Heilmittel, die immer noch verwendet und umfassend erforscht

Dr. R. Lunzer (✉)
 Abteilung für Innere Medizin II, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Marschallgasse 12, 8020 Graz, Österreich
raimund.lunzer@gmx.at; innere2.sekretariat@bbgraz.at

G. Delle-Karth
 Abteilung für Kardiologie, Klinik Floridsdorf, Wien, Österreich

M. Zeitlinger · M. Prager · L. Pracher
 Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

werden [2]. Im Lauf der Geschichte wurde Colchicin mit vielen Namen bedacht, darunter Colchicum, Colchicon, Hermodactyl, Surugen und Ephemeron [3]. Die älteste Aufzeichnung stammt aus dem Papyrus von Ebers (ca. 1500 v. Chr.) [4]. Dieser ägyptische Text beschreibt die Herbstzeitlose zur Behandlung von Schmerzen, Schwellungen und Rheuma [6]. Auch den alten Griechen war Colchicin ein Begriff. Theophrastus von Eresos (ca. 371–287 v. Chr.), ein Schüler des Aristoteles, bezeichnet es in seinem Werk *Historia Plantarum* als tödliches Gift mit verzögertem Wirkeintritt und hebt damit dessen kathartische Wirkung hervor [6] – einen Aspekt, den auch der griechische Dichter und Arzt Nicander (ca. 150 v. Chr.) in seinem Buch über Pflanzengifte aufgreift [6]. Ihm zufolge leitet sich das Wort Colchicin vom legendären antiken Königreich Kolchis am Schwarzen Meer ab, wo die Herbstzeitlose in Hülle und Fülle wuchs [6]. Die gleichnamige Hauptstadt spielt in der griechischen Mythologie eine herausragende Rolle [6]. Hier sichert sich Jason das Goldene Vlies, lernt Medea, die Zaubertochter des Königs von Kolchis, kennen und heiratet sie [6]. Mit ihren lebensspendenden Tränken verjüngt sie seinen alternden Vater, vergiftet jedoch anschließend ihre Söhne, nachdem Jason sie für eine andere Frau verraten hatte [6].

Dieser etwas bittere Beigeschmack ändert sich im ersten Jahrhundert nach Christus, als Pedanius Dioscorides Colchicum-Extrakt in *De Materia Medica* als wirksames Heilmittel gegen Gicht auflistet [6]. Die Anwendung in Form der unterirdischen Colchicum-Knollen überdauert die Zeit und erfreut sich im Mittelalter, speziell im arabischen Raum, großer Beliebtheit [6]. In der westlichen Welt ist der medizinische Gebrauch v. a. Baron Anton von Störck (1731–1803), Leibarzt der Kaiserin von Österreich, zu verdanken [6]. Von Störck führt Experimente an Hunden durch, um Dosierungsprotokolle für Colchicin zu erstellen [6]. Einer seiner Patienten, Nicolas Husson, entwickelt 1783 „Eau Medicinale“, dessen Hauptbestandteil Colchicin ist [6]. Benjamin Franklin, ein langjähriger Gichtkranker, ist von der Wirkung dermaßen begeistert, dass er es bei seiner Rückreise nach Amerika mit im Gepäck hat [6].

Heute wird Colchicin gegen eine Vielzahl weiterer Krankheitsbilder eingesetzt. So ist es fester Bestandteil der Therapie des familiären Mittelmeerfiebers (FMF) und konnte sich als Erstlinientherapie bei akuter und rezidivierender Perikarditis etablieren [7, 8]. Darüber hinaus werden mit Colchicin im Off-Label-Use unter anderem erfolgreich chronisch kutane Vaskulitis, Sweet-Syndrom und Morbus Behçet behandelt [7]. Neuere Daten zeigen einen Nutzen in der Prävention von Vorhofflimmern nach Herzoperationen und Katheterelektrodenablation, bei In-Stent-Restenosen, in der Sekundärprävention von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK), nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS), zur Schlaganfallprophylaxe, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus [9, 10]. Diese

Übersichtsarbeit soll rezente und mögliche zukünftige evidenzbasierte Anwendungsgebiete abbilden und das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Colchicin zusammenfassen.

Allgemeine Pharmakologie

Oral verabreichtes Colchicin wird im Jejunum und Ileum resorbiert [11]. Die höchste Serumkonzentration erreichen Gesunde in den ersten 2 h [11]. Anschließend fällt der Plasmaspiegel ab, um später aufgrund der enterohepatischen Rezirkulation erneut anzusteigen [11]. Interessanterweise reichert sich Colchicin stark in neutrophilen Granulozyten an, vermutlich da diese Immunzellen nur geringe Mengen von P-Glykoprotein (P-gp) exprimieren [12]. P-gp bzw. „multiple drug resistant 1“ (MDR1) gehört zur Familie der ABC-Transporter [13]. Diese Membranproteine besitzen eine ATP-bindende Kasette als gemeinsames Strukturelement und transportieren Xenobiotika aktiv von intra- nach extrazellulär [13]. Die Ausscheidung von Colchicin erfolgt hauptsächlich über die Galle und den Stuhl [11]. Rund 10–20% der eingenommenen Dosis werden via Zytochrom P450 3A4 (CYP3A4) zu den inaktiven Metaboliten 2- und 3-O-Demethylcolchicin biotransformiert und renal eliminiert [14].

Hepatobiliäre Dysfunktionen, stark eingeschränkte Nierenfunktion sowie Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp und CYP3A4 sind in der Lage, den Plasmaspiegel von Colchicin zu beeinflussen [14]. In einer Studie, die Serum-Colchicin-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten nach oraler Gabe mithilfe eines spezifischen Radioimmunoassays bestimmte, war die Halbwertszeit bei schwerer Niereninsuffizienz 3-mal länger als bei Nierengesunden [15]. Bei Patienten mit kombinierter Nieren- und Leberinsuffizienz dauerte es sogar 10-mal so lange, bis Colchicin den Körper wieder verlassen hatte [15]. Dies erklärt, wieso Patienten mit leichten bis mittelschweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-gp- oder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden, unter Colchicin-Therapie sorgfältig überwacht werden sollen [16]. Vorsicht ist zudem geboten bei Mutationen, die das Potenzial haben, die Expression und Transportfunktion von P-gp zu verändern [17]. Derartige genetische Alterationen werden für das mangelnde Ansprechen auf Colchicin bei FMF verantwortlich gemacht [17]. Ihre praktische Relevanz könnte künftig mit der steigenden Verfügbarkeit pharmakogenetischer Testungen zunehmen. Intravenöse Colchicin-Formulierungen sind nicht mehr gebräuchlich und wurden wegen vermehrt auftretender Nebenwirkungen vom Markt genommen [18].

Interaktionspotenzial

In Anbetracht der beschriebenen Pharmakologie können starke CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren die Toxizität von Colchicin erhöhen [1, 16]. Wechselwirkungen die-

ser Art sind abhängig von der Colchicin-Dosis, der Leber- und Nierenfunktion und zusätzlich verordneten Medikamenten. Starke CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren fördern schon bei sehr niedrigen Colchicin-Dosen klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen [1]. Im Allgemeinen ist bei Verwendung von CYP3A4-Inhibitoren von einer Verdopplung und bei P-gp-Inhibitoren von einer Vervierfachung der Colchicin-Plasmakonzentration auszugehen [19]. Geläufige P-gp-Inhibitoren sind Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Itraconazol, Quinidin, Ranolazin, Ritonavir und Verapamil [16, 20]. Zu den starken CYP3A4-Inhibitoren gehören Clarithromycin, Cobicistat, Diltiazem, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Telithromycin und Voriconazol [16, 20]. Moderate CYP3A4-Hemmstoffe inkludieren Ciprofloxacin, Ciclosporin, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin und Verapamil [16, 20]. Die simultane Gabe kann die Colchicin-Toxizität verstärken und zu Nebenwirkungen wie Fieber, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Myalgien und Blutbildschäden führen [16, 20].

Gegenmaßnahmen sind eine Dosisreduktion von Colchicin um bis zu 66 % im Akutfall und bis zu 75 % für die Prophylaxe, eine Verlängerung des Dosierungsintervalls und ggf. eine Verschiebung des Einnahmezeitpunktes [21]. Verapamil und Diltiazem erfordern keine Dosisanpassung im Akutfall, jedoch eine 50- bis 75 %ige Dosisreduktion in der Prophylaxe [21]. Für Ciclosporin wird eine Dosisreduktion von Colchicin um 50 % (akut) bzw. 75 % (Prophylaxe) oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls empfohlen (Prophylaxe alle 2 Tage) [21]. Bei Makrolidantibiotika ist Azithromycin der Vorzug zu geben [21]. Sollte das nicht möglich sein, ist es ratsam, Colchicin 2 Tage vor der ersten Antibiotikagabe abzusetzen bzw. in ausgewählten Fällen die Dosis zu verringern oder das Intervall zu verlängern [21]. Laut Fachinformation können Statine (außer Pravastatin und Rosuvastatin) das Risiko für Myopathien und Rhabdomyolysen mit Nierenversagen erhöhen [16]. Im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse erwies sich Colchicin (0,5 mg/Tag) als Add-on zu Statinen bei Patienten mit stabiler KHK als sicher – es wurden keine Interaktionen beschrieben [22]. Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sind für Arzneimittelwechselwirkungen besonders prädestiniert. Eine gemeinsame Anwendung von Colchicin und P-gp-Hemmern und/oder starken CYP3A4-Hemmern ist zu vermeiden, da es schwierig ist, die systemische Exposition mit Colchicin vorherzusagen [16].

Eine rezente Arbeit stellte fest, dass CYP1A1 womöglich ebenfalls am Metabolismus von Colchicin mitwirkt und dessen Hepatotoxizität intensiviert [23]. Die Hemmung von CYP1A1 konnte im Mausmodell oxidativen Stress und Pyroptose in der Leber nach einer Colchicin-Behandlung lindern, was das Enzym zu einem interessanten Ziel zur Vermeidung einer Colchicin-verursachten Leberschädigung macht [23]. Ein allfälliges Risiko für kognitive Beeinträchtigungen

und Demenz betrifft laut einer großen Kohortenstudie nur Patienten mit Gichtdiagnose und einer höheren kumulativen Gesamtdosis (>30) von Colchicin [260]. Inwiefern Gicht, Demenz und Colchicin kausal zusammenhängen, ist im Augenblick noch unbekannt.

Um die sichere Langzeitanwendung von Colchicin bei Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung der Herzkranzgefäße zu gewährleisten, wurde eine aktuelle Literatursuche durchgeführt (vgl. Tab. 1). In dieser Tabelle werden verschiedene Enzyminhibitoren und deren Potenz, basierend auf der Erhöhung der AUC ausgewählter Substrate, dargestellt. Dazu gehören auch viele CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren, die häufig von Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung der Herzkranzgefäße eingenommen werden. Aufgrund eines Mangels an Interaktionsdaten zwischen Colchicin und den angegebenen Inhibitoren wurden sog. „Probe-Drugs“ – Substrate mit ähnlichem Metabolismus wie Colchicin – herangezogen. Gemäß der EMA „Guideline on drug interaction studies“ (EMA/CHMP/ICH/652460/2022) wurde für die CYP3A4-Aktivität vorwiegend Midazolam und für die P-gp-Aktivität primär Digoxin als Substrat ausgewählt. Falls keine pharmakokinetischen Studien zu Colchicin oder den Substraten Midazolam und Digoxin verfügbar waren, wurden alternative Substrate mit ähnlichem Metabolismus wie Colchicin herangezogen. Abweichungen in der Einstufung als schwacher, moderater oder starker CYP-Inhibitor können ggf. durch unterschiedliches Studiendesign, unterschiedliche Populationen oder variierende Dosierungen entstehen.

Gicht

Gicht ist eine wiederkehrende, fortschreitende, entzündliche, systemische, muskuloskeletale Erkrankung, die durch Speicherung von Mononatriumurat-Kristallen (MSU) im mesenchymalen Gewebe verursacht wird [22]. MSU entstehen, wenn die Löslichkeitsgrenze von Natriumurat im Serum überschritten ist [22]. Diese liegt unter physiologischen pH- und Temperaturverhältnissen bei etwa 6,8 mg/dl [24]. Sind die Werte permanent erhöht, können sich auf Dauer Tophi bilden, die zu Erosionen und irreversibler Gelenkschädigung bzw. -destruktion führen [24]. Die Progression von einer asymptomatischen Hyperurikämie hin zu einer manifesten Gicht ist ein mehrstufiger Prozess, dessen genauer Hergang noch erforscht wird [25]. Fest steht, dass Gicht mit einer Prävalenz von 2–4 % die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung der westlichen Welt darstellt und mit zahlreichen kardiovaskulären (Hypertonie, ACS, Herzinsuffizienz, Schlaganfall) und renalen (chronische Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis) Komorbiditäten assoziiert ist [26–28]. Frauen sind diesbezüglich ab der Menopause stärker gefährdet als Männer, weil dann der protektive Effekt des Östrogens wegfällt [29]. Die Mortalität ist verglichen mit der Normalbevölkerung bei beiden Geschlechtern erhöht [30, 31].

Tab. 1 Interaktionspotenzial. Colchicin kann mit anderen Arzneistoffen wechselwirken. Die Tabelle zeigt die Zuordnung in starke, moderate und schwache Interaktionen und gibt konkrete Empfehlungen, wie in der Praxis vorzugehen ist

Wirkstoff	Outcome	Anmerkung	Referenz
<i>Starke CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren (erhöhen die AUC ≥ 5fach)</i>			
Atazanavir	Es wurde ein signifikanter Anstieg der Colchicin-Plasmaspiegel beobachtet Bei Clarithromycin, einem starken CYP3A4-Inhibitor, und Cyclosporin, einem starken P-gp-Inhibitor, wurde über tödliche Colchicin-Toxizität berichtet Auch bei anderen starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren ist mit einem signifikanten Anstieg der Colchicin-Plasmaspiegel zu rechnen	Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit starken CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren ist kontraindiziert Colchicin soll 2 Tage vor Beginn einer Therapie mit Makrolidantibiotika pausiert werden	COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Clarithromycin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Cyclosporin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Darunavir/Ritonavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Fluconazol			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Indinavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Itraconazol			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Ketoconazol			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Lopinavir/Ritonavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Nefazodon			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Nelfinavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Nirmatrelvir/Ritonavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Ranolazin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Ritonavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Saquinavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Telithromycin	COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses		
Tipranavir/Ritonavir	COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses		
Voriconazol	COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses		
<i>Moderate CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren (erhöhen die AUC ≥ 2- bis < 5fach)</i>			
Amprenavir	Es wurde ein signifikanter Anstieg der Colchicin-Plasmakonzentration beobachtet Es gibt Berichte über neuromuskuläre Toxizität in Kombination mit Verapamil und Diltiazem	Nutzen-Risiko-Abwägung Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität überwachen Die gemeinsame Anwendung von Colchicin mit moderaten CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist zu vermeiden	COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Aprepitant			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Diltiazem			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Dronedaron			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Erythromycin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Fosamprenavir			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Grapefruitsaft			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Verapamil			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
<i>Schwache CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren (erhöhen die AUC ≥ 1,25- bis < 2fach)</i>			
Amiodaron	Pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Wechselwirkungen Cholesterin-Synthese-Hemmer können in Kombination mit Colchicin zu einem erhöhten Risiko von Myopathien und Rhabdomyolysen mit Nierenversagen führen Es kann hilfreich sein, auf Rosuvastatin oder Pravastatin auszuweichen, für die keine CYP3A4-Interaktionen beschrieben sind	Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität überwachen Gegebenenfalls Colchicin-Dosis reduzieren oder Intervall verlängern, v. a. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min)	https://doi.org/10.1097/00005344-199610000-00009
Apixaban			https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136
Atorvastatin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Azithromycin			SmPC Zithromax® 500 mg Filmtabletten
Cimetidin			https://doi.org/10.1038/clpt.1987.13 https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1986.tb00076.x
Clopidogrel			https://doi.org/10.1111/jth.12445
Digoxin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Esomeprazol			https://doi.org/10.1002/cpt.1949
Fibrate			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Fluvastatin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Fluvoxamin			https://doi.org/10.1177/0091270003259216 https://doi.org/10.1007/BF00195913
Gemfibrozil			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Phenprocoumon			SmPC Marcoumar® – Tabletten https://doi.org/10.1111/bcpt.12084
Prasugrel			https://doi.org/10.1111/jth.12445
Propafenon			PMID: 3732716
Rivaroxaban			https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136
Simvastatin			COLCHICINA LIRCA® 0,5 mg compresses
Ticagrelor	https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Outcome	Anmerkung	Referenz
<i>Keine relevanten Interaktionen</i>			
Acenocoumarol	Keine relevanten Interaktionen	Keine Dosisanpassung von Colchicin notwendig	SmPC Sintrom® 4 mg Tabletten
Acetylsalicylsäure			SmPC Thrombo ASS® 100 mg Filmtabletten https://doi.org/10.1038/clpt.2014.49
Aminoglykoside			SmPC Amikacin B. Braun® 5 mg/ml Infusionslösung SmPC Gentamicin B. Braun® 3 mg/ml Infusionslösung SmPC Tobrasix® 160 mg/2 ml Injektionslösung
Amlodipin			SmPC Norvasc® 10 mg Tabletten
Atenolol			SmPC Tenormin® 100 mg – Filmtabletten
Bempedoinsäure			SmPC Nilembo® 180 mg Filmtabletten
Bisoprolol			SmPC Bisacor® 10 mg – Filmtabletten
Candesartan			SmPC Blopress® 32 mg – Tabletten
Bumetanid			SmPC Burinex® 1 mg – Tabletten
Carvedilol			SmPC Dilatrend® 25 mg – Tabletten
Chinolone			SmPC Ciprobay® 500 mg Filmtabletten SmPC Quofenix® 450 mg Tabletten SmPC Tavanic® 500 mg Filmtabletten SmPC Avalox® 400 mg Filmtabletten SmPC Floxacin® 400 mg Filmtabletten SmPC Ofloxacin Stada® 400 mg Filmtabletten SmPC Unidrox® 600 mg Filmtabletten
Chlortalidon			SmPC Hydrosan® 25 mg Tabletten
Cilazapril			SmPC Inhibace® 5 mg – Filmtabletten
Clindamycin			SmPC Dalacin C® 300 mg – Kapseln
Clonidin			SmPC Catapresan® 0,15 mg – Tabletten
Dabigatran			SmPC Pradaxa® 110/150 mg Hartkapseln https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136
Dapagliflozin			SmPC Forxiga® 10 mg Filmtabletten
Diosmin			SmPC Daflon® 500 mg – Filmtabletten
Doxazosin			SmPC Supressin® 4 mg Tabletten
Doxycyclin			SmPC Vibramycin® 200 mg – lösbare Tabletten
Dulaglutid			SmPC Trulicity® 4,5 mg Injektionslösung
Edoxaban			SmPC https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136
Empagliflozin			SmPC Jardiance® 25 mg Filmtabletten
Enalapril			SmPC Mepril® 20 mg – Tabletten
Enoxaparin			SmPC LOVENOX® 4000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung
Eplerenon			SmPC Inspra® 50 mg Filmtabletten
Eprospan			SmPC Teveten® 600 mg – Filmtabletten
Ezetimib			SmPC Ezetimib + pharma® 10 mg Tabletten
Felodipin			SmPC Plendil retard® 5 mg – Filmtabletten
Flecainid			SmPC Aristocor® 100 mg – Tabletten
Fosfomycin			SmPC Monuril® 3 g Granulat
Fosinopril			SmPC Fositens® 20 mg Tabletten
Furosemid			SmPC Lasix® (alle in Österreich erhältlichen Darreichungsformen)
Gliclazid	SmPC Diamicon® MR 60 mg Retard-Tabletten		
Glimepirid	SmPC Glimepirid Hexal® 4 mg Tabletten		
Gliquidon	SmPC Glurenorm® 30 mg Tabletten		
Hydrochlorothiazid	SmPC HCT G.L.® 50 mg Tabletten		
Imidapril	SmPC Tanatril® 20 mg Tabletten		
Indapamid	SmPC Fludex® 1,5 mg Filmtabletten		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Outcome	Anmerkung	Referenz
Insulin (Anm.: sämtliche in Österreich erhältlichen Darreichungsformen mit dem in der Spalte „Referenz“ genannten Markennamen)			SmPC Actraphane® SmPC Actrapid® SmPC Apidra® SmPC Fiasp® SmPC Humalog® SmPC HumalogMix® SmPC Huminsulin® SmPC Insulatard® SmPC Lantus® SmPC Levemir® SmPC Lyumjev® SmPC Mixtard® SmPC NovoMix® SmPC NovoRapid® SmPC Toujeo® SmPC Tresiba®
Irbesartan			SmPC Irbepress® 150 mg Filmtabletten
Lercanidipin			SmPC Zanidip® 20 mg Filmtabletten
Linagliptin			SmPC Trajenta® 5 mg Filmtabletten
Liraglutid			SmPC Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in Fertigpen SmPC Saxenda® 6 mg/ml Injektionslösung in Fertigpen
Lisinopril			SmPC Acemin® 20 mg Tabletten
Losartan			SmPC Losartan + pharma® 100 mg Filmtabletten
Metformin			SmPC Glucophage® 1000 mg Filmtabletten
Metoprolol			SmPC Beloc® 100 mg Tabletten SmPC Beloc® 100 mg Ampullen
Moxonidin			SmPC Moxonidin® 0,4 mg Filmtabletten
Nebivolol			SmPC Nomexor® 5 mg Tabletten
Penicilline und Cephalosporine (Anm.: sämtliche in Österreich erhältlichen Darreichungsformen mit dem in der Spalte „Referenz“ genannten Markennamen)			SmPC Augmentin® SmPC Biocef® SmPC Ceclor® SmPC Ospen® SmPC Ospexin® SmPC Pipitaz® SmPC Selexid® SmPC Tricef® SmPC Unasyn® SmPC Zinnat®
Pentoxifyllin			SmPC Trental® 400 mg Filmtabletten
Pioglitazon			SmPC Actos® 30 mg Tabletten
Pravastatin			SmPC Panchol® 40 mg Tabletten
Propranolol			SmPC Inderal® 40 mg – Filmtabletten
Ramipril			SmPC Tritace® 5 mg Tabletten
Repaglinid			SmPC NovoNorm® 2 mg Tabletten
Rilmenidin			SmPC Iterium® 1 mg – Tabletten
Rosuvastatin			SmPC Crestor® 40 mg Filmtabletten
Roxithromycin			SmPC Roxithromycin + pharma® 300 mg Filmtabletten
Saxagliptin			SmPC Onglyza® 5 mg Filmtabletten
Semaglutid			SmPC Ozempic® 1 mg Injektionslösung in Fertigpen SmPC Wegovy® 2,4 mg Injektionslösung in Fertigpen SmPC Rybelsus® 14 mg Tabletten
Spirolacton			SmPC ALDACTONE® 50 mg – überzogene Tabletten
Sitagliptin			SmPC Januvia® 100 mg Filmtabletten
Sulfonamide ± Trimethoprim			SmPC Motrim® 200 mg Tabletten SmPC Eusaprim forte® Tabletten SmPC Lidaprim forte® Filmtabletten
Telmisartan			SmPC Micardis® 80 mg Tabletten
Torasemid			SmPC Torasemid Hexal® 20 mg Tabletten
Urapidil			SmPC Uratens® 60 mg Hartkapseln
Valsartan			SmPC Diovan® 160 mg Filmtabletten

Tab. 1 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Outcome	Anmerkung	Referenz
Vildagliptin			SmPC Galvus® 50 mg Tabletten

AUC „area under the curve“, P-gp P-Glykoprotein, SmPC „summary of product characteristics“

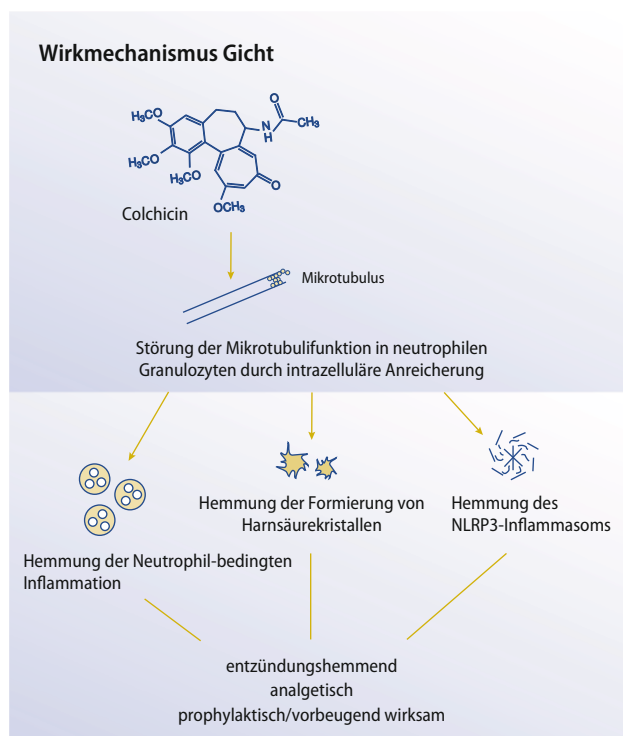


Abb. 1 Wirkungsmechanismus bei Gicht. Die Wirksamkeit von Colchicin bei Gicht beruht primär auf seiner Fähigkeit sich in neutrophilen Granulozyten anzureichern und deren Mikrotubulifunktion zu stören. Dies hemmt die Bildung des NLRP3-Inflammasoms, unterdrückt die neutrophile Entzündungsreaktion und verhindert die Formierung von Harnsäurekristallen

Dies untermauern die Ergebnisse einer kürzlich im *Lancet Rheumatology* publizierte Fall-Kontroll-Studie, welche die Inzidenz von zwölf Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit erstmalig diagnostizierter Gicht untersuchte [32]. Die Kontrollkohorte umfasste bis zu fünf Kontrollpersonen pro Patient mit Gicht, die nach Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, geografischer Region und Kalenderzeit auf die Gicht-Gruppe abgestimmt waren [32]. Insgesamt wurden 152.663 Personen mit Gicht und 709.981 Kontrollpersonen identifiziert von denen 31.479 (20,6%) Patienten mit Gicht und 106.520 (15,0%) Personen ohne Gicht während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren eine Herz-Kreislauf-Erkrankung entwickelten (Hazard Ratio [HR] 1,58 [95%-KI 1,52–1,63]) [32]. Das Risiko blieb auch nach Anpassung für kardiovaskuläre Risikofaktoren erhöht (bereinigte HR 1,31 [1,27–1,36]) [32]. Frauen und jüngeren Personen unter 45 Jahren waren am stärksten gefährdet [32].

Der Stellenwert von Colchicin zur Behandlung der Gicht ist in allen internationalen Empfehlungen verankert [22, 33–37]. Gemäß den aktuellen European Al-

liance of Associations for Rheumatology (EULAR)-Leitlinien ist es ein Mittel der ersten Wahl zur Anfallskupierung und in der Anfallsprophylaxe [34]. Aufgrund seiner vielfältigen Wirkmechanismen werden durch Colchicin verschiedene pathogenetische Aspekte der Gicht positiv beeinflusst [38]. Dazu zählen die Hemmung der Polymerisierung von Mikrotubuli in neutrophilen Granulozyten, die Hemmung der Adhäsion, Extravasation und Rekrutierung von Neutrophilen, die Modulation der Leukozyten-bedingten Inflammation sowie die Hemmung der Caspase-1-, IL-1 β - und IL-18-Aktivierung [38]. Letzteres dürfte auf der Fähigkeit von Colchicin beruhen, die MSU-induzierte Aktivierung des Nod-Like-Receptor-Protein 3 (NLRP3)-Inflammasoms zu unterdrücken (vgl. Abb. 1; [39]).

NLRP3 ist für die Bildung der Caspase-1 zuständig, die Pro-IL-1 β zu IL-1 β spaltet, was die Freisetzung nachgeschalteter proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und IL-18 fördert [39]. Auf diese Weise werden neutrophile Granulozyten rekrutiert, welche die lokale Entzündung unterhalten und verstärken [39]. Diese Beobachtungen stimmen damit überein, dass mit Colchicin vorwiegend Erkrankungen behandelt werden, bei denen Neutrophile und Monozyten/Makrophagen – sprich Zellen des angeborenen Immunsystems – beteiligt sind [38]. Ermöglicht wird dies durch die hohe intrazelluläre Colchicin-Konzentration in Neutrophilen [40]. Diese kann mehr als das 16fache der Spitzenkonzentration im Plasma betragen [41]. Der genaue Mechanismus, durch den Colchicin das NLRP3-Inflammasom hemmt, ist bis dato unbekannt [42]. Er könnte aber mit der Störung des Mikrotubuli-abhängigen Transports von Mitochondrien zum endoplasmatischen Retikulum zusammenhängen, wodurch Colchicin die Schwelle zur Auslösung einer vollständigen NLRP3-Inflammasom-Aktivierung erhöht [43]. Marques-da-Silva et al. konnten im Mausmodell demonstrieren, dass Colchicin ein wirksamer Inhibitor der P2X7-Porenbildung ist [44]. Die Bildung von P2X7-Poren ist ein notwendiger Schritt der angeborenen Immunantwort, um NLRP3 zu aktivieren [44]. In Summe wirkt Colchicin bei Gicht entzündungshemmend, analgetisch und hat eine inhibierende Wirkung auf die Ablagerung von Harnsäurekristallen [16].

Anfallskupierung

Für den akuten Gichtanfall empfehlen sämtliche Guidelines gleichwertig Colchicin, Glukokortikoide und nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneistoffe (NSAR) [22, 33–37]. Die medikamentöse Anfallskupierung sollte so schnell wie möglich (innerhalb von 12 h nach Anfallsbeginn) als Selbstmedikation durch

den Patienten selbst erfolgen („pill in the pocket“) [22, 33–37]. Die früher übliche Hochdosistherapie mit Colchicin mit einer Initialdosis von 1,2 mg gefolgt von einer stündlichen Gabe von 0,6 mg für 6 h bzw. bis zum Eintritt von Nebenwirkungen ist seit der Arbeit von Terkeltaub et al. obsolet [45]. In ihrer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 575 Patienten mit akuter Gicht entweder auf eine Hochdosistherapie mit Colchicin, ein Niedrigdosisschema (initial 1,2 mg, gefolgt von 1-malig 0,6 mg nach 1 h) oder Placebo randomisiert [45]. Den Patienten wurde gesagt, dass sie ihre Medikamente innerhalb von 12 h nach Einsetzen der Symptome einnehmen sollen [45]. Es berichteten 37,8 % in der Hochdosis- gegenüber 32,7 % in der Niedrigdosis- und 15,5 % in der Placebogruppe über eine 50 %ige Besserung der Schmerzen [45]. Allerdings kam es bei 19,2 % der Patienten in der Hochdosisgruppe zu Durchfall, wohingegen in der Niedrigdosisgruppe die Nebenwirkungsrate sich nicht signifikant von Placebo unterschied [45]. Das Niedrigdosisschema (länderspezifisch initial 1,2 mg oder 1 mg gefolgt von 0,6 mg oder 0,5 mg nach 1 h) wurde daraufhin in alle Empfehlungen übernommen und kann bei Bedarf auch mit NSAR oder Glukokortikoiden kombiniert werden [22, 33–37]. Nach Beginn der Akutbehandlung ist eine Folgetherapie mit 0,5 mg Colchicin 1- oder 2-mal täglich beginnend 12 h später bis zum Abklingen der Gichtsymptome zu erwägen [34].

Anfallsprophylaxe

Bei Patienten, die mit einer harnsäuresenkenden Therapie (ULT) beginnen, besteht über einen längeren Zeitraum ein erhöhtes Risiko für akute Gichtanfälle, was vermutlich mit der Mobilisierung abgelagerter Kristalle während der Auflösung fester MSU zusammenhängt [46]. Dementsprechend empfiehlt die EULAR eine längere tägliche Behandlung mit einem entzündungshemmenden Mittel, bis der Höhepunkt des Risikos für einen Gichtanfall abgeklungen ist [34]. Die tatsächliche Dauer soll individuell auf den Patienten, die Komorbiditäten, die Komedikation und die Schwere der Erkrankung abgestimmt werden und beträgt 8 Wochen bis 6 Monate [34]. Colchicin (0,5–1 mg/Tag) wird als Mittel der ersten Wahl genannt, insbesondere bei komorbider entzündlicher gastrointestinaler Erkrankung, zurückliegendem Ulkus oder erhöhtem kardiovaskulärem Risiko [34]. Diese Erkenntnisse stammen einerseits aus der Studie von Borstad et al., welche die Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Colchicin mit Allopurinol im 6-monatigen Studienzeitraum zur Anfallsprophylaxe bewertete [46]; 33 % der Patienten unter Colchicin vs. 77 % der Patienten unter Placebo erlitten mindestens einen Gichtanfall [46]. Stattgefundenen Anfälle wurden von den Patienten in der Colchicin-Gruppe weniger schwer empfunden als von denjenigen in der Placebogruppe [46]. Eindrucksvoll ist auch die

Number Needed to Treat (NNT) von 2 [46]. Das heißt, es müssen 2 Patienten über 6 Monate begleitend mit Colchicin behandelt werden, um einen Gichtanfall unter laufender Allopurinol-Therapie zu verhindern [46]. Andererseits war Colchicin als Prophylaxe auch in den Zulassungsstudien von Febuxostat erlaubt [47–49]. Niedrig dosierte NSAR oder Glukokortikoide sind nur dann indiziert, wenn Colchicin nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist [34]. Die Tab. 2 gibt einen Überblick über die einzelnen Studien und Leitlinien, die sich mit Colchicin zur Gichttherapie beschäftigen.

Familiäres Mittelmeerfieber

FMF ist eine autosomal-rezessiv vererbte, autoinflammatorische Erkrankung, die gehäuft bei Bevölkerungsgruppen der östlichen Mittelmeerregion auftritt [50]. Hierzu zählen in erster Linie Armenier, Türken, Muslime aus dem Nahen Osten, Bewohner von Nordafrika und nicht-aschkenasische Juden [51]. Die FMF-Prävalenz bei diesen Menschen wird generell mit 1:200 bis 1:1000 angegeben [51]. Durch Migrationsbewegungen im Laufe der Jahrhunderte hat sich die Erkrankung auch in Europa ausgebreitet, wobei südlich gelegene Länder wie Italien, Frankreich und Griechenland angesichts ihrer geografischen Nähe zu den Ursprungsländern die höchsten Inzidenzraten verzeichnen [52].

Charakteristisch für FMF sind wiederkehrende, akute, selbstlimitierende Fieberschübe mit begleitenden abdominellen Beschwerden, die durchschnittlich 24–72 h andauern [50]. Der entzündliche Ausbruch betrifft seröse Membranen (Serositiden), sodass FMF Symptome einer Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis, Synovitis und/oder Orchitis verursachen kann [49]. Ursächlich ist eine Genmutation des *MEFV*-Gens (Mediterranean Fever), welches für Pyrin kodiert, ein Protein, das an der Regulation von Entzündungen beteiligt ist [53]. MEFV wird hauptsächlich in Granulozyten, Monozyten, dendritischen Zellen sowie serösen und synovialen Fibroblasten exprimiert [54]. Es ist an der Aktivierung von Caspase-1 und damit indirekt an der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine beteiligt [54].

Die schwerwiegendste Komplikation von FMF ist die systemische Amyloidose, die v. a. die Nieren in Mitleidenschaft zieht und ein chronisches Nierenversagen mit Transplantationsbedarf begünstigt [51]. Sie entwickelt sich je nach Genotyp und Abstammung bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten, besonders bei zugrunde liegender M694V-Mutation, seltener bei E148Q, V726A, A744S und R202Q [52, 69]. Amyloidose bei FMF ist gekennzeichnet durch die Polymerisation von Serumamyloid A zu Amyloidfibrillen und deren Ablagerung in mehreren Organen [55]. Neben den Nieren sind dies oft das Herz, die Leber, Milz und Hoden [55].

Ziel der Therapie ist es, Anfälle zu verhindern, die subklinische Entzündung im Intervall weitestgehend zu reduzieren und die Entstehung bzw. Progression

einer Amyloidose zu vermeiden [56]. Mittel der Wahl, um diese Ziele zu erreichen, ist Colchicin [56]. Es eignet sich sowohl zur Akuttherapie als auch zur Vorbeugung von Amyloidose sowie der damit einhergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion und Proteinurie und wird seit mehr als 40 Jahren erfolgreich zur Behandlung des FMF eingesetzt [56]. Der Wirkungsmechanismus ist dualer Natur: Colchicin reduziert indirekt den Serumamyloid-A-Spiegel und blockiert direkt die Ablagerung von Amyloidfibrillen [55]. Überdies stört es die Aktivierung, Degranulation und Migration von neutrophilen Granulozyten, indem es die Bildung mitotischer Spindeln hemmt [57]. Colchicin

bindet dafür an die Domäne C der β -Untereinheit, ändert ihre Konformation und unterbindet so, dass weitere Dimere in Längs- und Querrichtung hinzugefügt werden [57].

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Colchicin bei FMF ergeben sich aus der Synthesehemmung des Tumornekrosefaktors α (TNF- α), was konsekutiv die Oberflächenexpression des TNF- α -Rezeptors auf Makrophagen und Endothelzellen herunterreguliert und die P-, E- und L-Selektin-vermittelte endotheliale Anheftung von Neutrophilen blockiert [58, 59]. Auch der prophylaktische Effekt von Colchicin könnte auf diesen Mechanismus zurück-

Tab. 2 Studiendaten Gicht. Auflistung von Studien, die den Einsatz von Colchicin bei Gicht untersucht haben unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eingesetzten Dosierung, Anwendungsdauer, des Outcomes sowie der häufigsten Nebenwirkung

Studien	Klinische Situation	Dosierung	Anwendungsdauer	Ergebnis	Häufigste UAW unter Colchicin
Terkeltaub et al. [45]	Akuter Gichtanfall	1,2 mg Colchicin gefolgt von stündlich 0,6 mg Colchicin für 6 h (Hochdosis) oder 1,2 mg Colchicin gefolgt von 1-malig 0,6 mg nach 1 h (Niedrigdosis) oder Placebo	1-malig, innerhalb von 12 h	37,8% in der Hochdosis- vs. 32,7% in der Niedrigdosis- und 15,5% in der Placebogruppe berichteten über eine 50%ige Besserung der Schmerzen	76,9% Durchfall in der Hochdosisgruppe vs. 23,0% in der Niedrigdosisgruppe vs. 13,6% mit Placebo
Borstad et al. [46]	Gichtprophylaxe	Allopurinol plus 0,6 mg Colchicin 2-mal/Tag oder Placebo	6 Monate	33% unter Colchicin vs. 77% unter Placebo erlitten ≥ 1 Gichtanfall	Durchfall bei 38,5% vs. 4,5% mit Placebo
Sautner et al. [22]	Österreichische Leitlinie	Akut: 1 mg Colchicin möglichst rasch, gefolgt von 1-malig 0,5 mg Colchicin nach 1 h Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin 1- bis 2-mal täglich	Akut: 1-malig, möglichst rasch nach Anfallsbeginn Prophylaxe: 3 bis 6 Monate, begleitend zur harnsäuresenkenden Therapie	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe	–
Kiltz et al. [33]	Deutsche Leitlinie	Akut: 0,5–1,5 mg Colchicin, je nach Schwere des Anfalls und Komorbidität Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin 2-mal täglich	Akut: 1-malig, möglichst rasch nach Anfallsbeginn Prophylaxe: 3 bis 6 Monate, begleitend zur harnsäuresenkenden Therapie	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe	–
Richette et al. [34]	Europäische EULAR-Leitlinie	Akut: 1 mg Colchicin innerhalb von 12 h nach Anfallsbeginn, gefolgt von 1-malig 0,5 mg Colchicin nach 1 h Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin 1- bis 2-mal täglich	Akut: 1-malig, innerhalb von 12 h Prophylaxe: 6 Monate, begleitend zur harnsäuresenkenden Therapie	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe	–
FitzGerald et al. [35]	Amerikanische ACR-Leitlinie	Akut: 1,2 mg Colchicin innerhalb von 12 h nach Anfallsbeginn, gefolgt von 1-malig 0,6 mg Colchicin nach 1 h Prophylaxe: 0,6 mg Colchicin 1- bis 2-mal täglich	Akut: 1-malig, innerhalb von 12 h Prophylaxe: 6 Monate, begleitend zur harnsäuresenkenden Therapie	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe	–
Hisatome et al. [36]	Japanische Leitlinien	Akut: 1 mg Colchicin innerhalb von 12 h nach Anfallsbeginn, gefolgt von 1-malig 0,5 mg Colchicin nach 1 h Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin 1- bis 2-mal täglich	Akut: 1-malig, innerhalb von 12 h Prophylaxe: 6 Monate, begleitend zur harnsäuresenkenden Therapie	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe	–
Hui et al. [37]	Britische Leitlinien	Akut: 1 mg Colchicin innerhalb von 12 h nach Anfallsbeginn, gefolgt von 1-malig 0,5 mg Colchicin nach 1 h Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin 1- bis 2-mal täglich	Akut: 1-malig, möglichst rasch nach Anfallsbeginn Prophylaxe: 6 Monate, begleitend zur harnsäuresenkenden Therapie	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe	–

ACR American College of Rheumatology, EULAR European Alliance of Associations for Rheumatology, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung

zuführen sein. Andere Arbeiten berichten von einer Hemmung von Superoxidanionen, Phospholipase A2 und Lipoxygenase-5, die vermutlich zur positiven Gesamtwirkung beitragen [60–62]. Das gilt auch für die hemmende Wirkung auf den intrazellulären Aufbau des NLRP3-Inflammasom-Komplexes in Neutrophilen und Monozyten sowie die nachfolgend verminderte Freisetzung von IL-1 β [63].

Empfehlungen zur Therapie

Die EULAR hat in ihrer Leitlinie zum Management des FMF 18 Empfehlungen für die Praxis erarbeitet [56]. Viele davon beziehen sich auf den korrekten Einsatz von Colchicin [56]. So soll die Therapie umgehend beginnen, sobald die Diagnose gestellt wurde, um akute fieberhafte Schmerzattacken sowie die Entwicklung und das Fortschreiten einer sekundären Amyloidose zu verhindern [56]. Die Tagesdosis kann man auf einmal einnehmen oder auf eine morgendliche und abendliche Gabe splitten [16, 56]. Erwachsene erhalten 1 mg bis maximal 3 mg pro Tag, Kinder 0,5 mg bis maximal 2 mg [16, 56]. Therapieerfolg, Verträglichkeit und Adhärenz sollten alle 6 Monate geprüft werden [57]. Die Behandlung erfolgt lebenslang und sollte auch während der Konzeption, Schwangerschaft und Stillzeit nicht unterbrochen werden [56]. Daten zu schwangeren Frauen mit FMF deuten auf kein Fehlbildungsrisiko oder fetale bzw. neonatale Toxizität unter Colchicin hin [16]. Stillen unter Colchicin ist erlaubt [16, 64]. Bislang existieren keine Hinweise für chromosomale Anomalien bei Männern, weshalb diese das Alkaloid vor dem Kinderzeugen nicht absetzen müssen [56]. Lediglich bei einer seltenen Azoo- oder Oligospermie wird eine Dosisreduktion oder Pausierung der Colchicin-Therapie empfohlen [56]. Wenn Patienten mehr als 5 Jahre schubfrei sind, einschließlich negativer Akute-Phase-Proteine, kann eine Reduktion der Colchicin-Dosis erwogen werden [56].

Die Evidenz für diese Therapieempfehlungen stammt aus mehreren Publikationen. Goldfinger (1972) war der Erste, der über die positive Wirkung von Colchicin bei FMF im *New England Journal of Medicine* berichtete, als er Patienten mit komorbider Gicht behandelte [65]. Sein Erfahrungsbericht legte den Grundstein der evidenzbasierten Colchicin-Therapie zur Vorbeugung von FMF-Anfällen und zur Verringerung des Amyloidoserisikos. Im Jahr 1974 folgte die erste doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Patienten mit langjährigem FMF täglich Colchicin oder Placebo erhielten [66]. Während 60 Placebozyklen kam es zu 38 FMF-Anfällen, wohingegen in 60 Colchicin-Zyklen nur 7 Anfälle verzeichnet wurden [66]. Zwei weitere doppelblind-placebokontrollierte Studien bestätigten diese Ergebnisse [67, 68]. Im 4-monatigen Crossover-Trial von Zemer et al. erhielten Teilnehmende 0,5 mg Colchicin oder Placebo 2-mal täglich über 2 Monate, gefolgt von 2 Monaten

der jeweils anderen Behandlung [67]. Bei Patienten in der Colchicin-Gruppe war die Anfallsrate deutlich niedriger (median 1,15 pro Patient) als in der Placebogruppe (median 5,25 pro Patient) [67]. Ben-Chetrit und Levy stellten ebenfalls eine vorbeugende Wirkung von Colchicin auf FMF- und Amyloidoseschübe fest [68]. Die tägliche Gabe führte zu einer signifikanten Reduktion der FMF-Anfallsfrequenz und des Risikos für Nierenversagen im Rahmen einer Amyloidose [68].

Perikarditis

Der Herzbeutel (Perikard) ist ein doppelwandiger Beutel, der das Herz und die Wurzeln der großen Gefäße enthält [70]. Er besteht aus einer serösen viszeralen Schicht (Epikard) und einer faserigen Parietalschicht [70]. Das Perikard umschließt die Herzbeutelhöhle, fixiert das Herz am Mediastinum und schützt es vor Infektionen [70]. Entzündungen des Herzbeutels lassen sich grob in akute und rezidivierende Formen unterteilen [70]. Die akute Perikarditis beruht vielfach auf einer viralen Infektion und stellt die häufigste entzündliche Herzerkrankung dar [71]. Bei den Bakterien fungiert in der Regel *Staphylococcus aureus* als Auslöser [71]. Bedingt durch die reiche Innervation des Herzbeutels kann eine Perikarditis mit behindernden oder wiederkehrenden Brustschmerzen einhergehen, die sich beim Vorbeugen bessern [71]. Im Elektrokardiogramm zeigt sich üblicherweise eine ausgedehnte ST-Streckenhebung, im Echokardiogramm eventuell ein Perikarderguss [71]. Bei bis zu einem Drittel der Patienten ist auskultatorisch ein perikardiales Reiben im Sinne eines rauhen, kratzenden oder schabenden Herzgeräusches vernehmbar, das im Verlauf meist leiser wird oder gänzlich verschwindet [70]. Erhöhte CRP-Werte im akuten Krankheitsstadium gelten als Indikator für ein erhöhtes Rückfallrisiko [72].

Eine rezidivierende Perikarditis ist definiert als das Wiederauftreten der für eine Perikarditis typischen Symptome und Anzeichen nach einer krankheitsfreien Zeit von mindestens 4 bis 6 Wochen bei Personen mit einer früheren Episode einer akuten Erkrankung [70]. Die Inzidenz liegt zwischen 15 und 30% [70]. Man nimmt an, dass rezidivierende Perikarditiden auf autoinflammatorischen Prozessen beruhen, die durch eine unangemessene Aktivierung der angeborenen Immunabwehr gekennzeichnet sind [73]. IL-1 scheint dabei eine Schlüsselrolle einzunehmen [73]. Diese Hypothese wird durch den Nachweis unspezifischer Autoantikörper und dem guten Ansprechen auf entzündungshemmende Substanzen wie NSAR und Colchicin bestärkt [74].

Lange Zeit war nicht klar, auf welchen pathophysiologischen Mechanismen Perikarditiden basieren [75]. Das Ansprechen von Patienten mit akuter oder rezidivierender Perikarditis auf Colchicin spricht jedenfalls für eine Beteiligung neutrophiler Granulozyten, da Colchicin deren Migration und Phagozytose stört und modulierend in den Entzündungszyklus

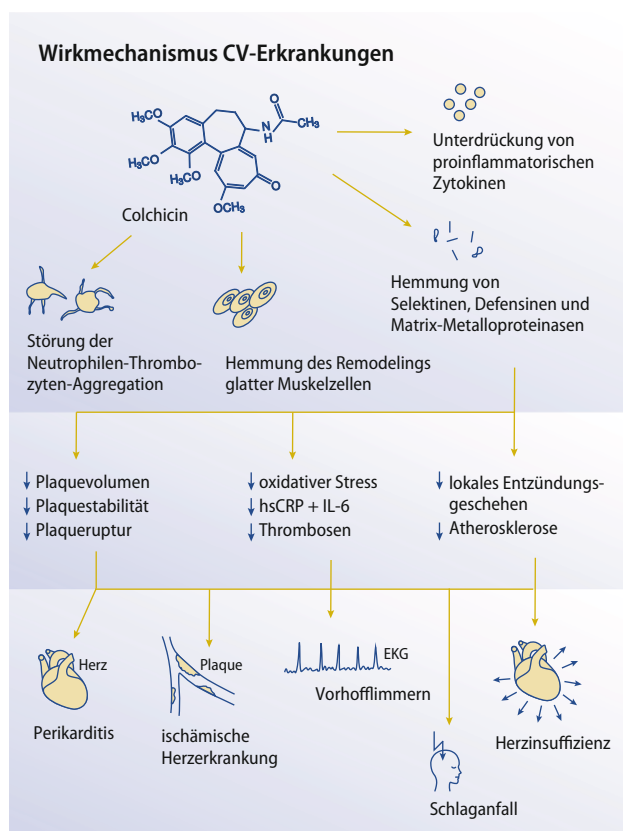


Abb. 2 Wirkungsmechanismus bei kardiovaskulären Erkrankungen. Colchicin greift an mehreren Stellen korrigierend in das atherosklerotische Geschehen ein. Unter anderem reduziert es die endotheliale Expression von Selektinen und proinflammatorischen Zytokinen, die mit der Adhäsion und dem Eintritt von Leukozyten sowie der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen in Verbindung stehen. Colchicin inhibiert die Aktivierung neutrophiler Granulozyten, indem es sich intrazellulär anreichert und den Aufbau von Mikrotubuli im Zytoskelett verhindert. Die ausbleibende Interaktion zwischen Neutrophilen und Thrombozyten ist mit einer erhöhten Plaquestabilität und einem verringerten Plaquevolumen assoziiert. Die Summe dieser Einflüsse kann therapeutische Effekte bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen haben

eingreift (vgl. Abb. 2; [75]). Positive Ergebnisse mit selektiven IL-1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der rezidivierenden idiopathischen Perikarditis haben ergeben, dass auch das NLRP3-Inflammasom an der Krankheitsentstehung beteiligt ist [76]. Die initiale Schädigung der perikardialen Mesothelzellen dürfte eine Entzündungsreaktion anstoßen, die durch die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms verstärkt und unterhalten wird [77, 78]. In Proben von Patienten mit chronischer Perikarditis war eine Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms nachweisbar, wenn diese eine akute Episode bekamen [79]. Colchicin schiebt dem einen Riegel vor, indem es die korrekte Mikrotubuli-Zusammensetzung des Inflammasoms verhindert. Dieser Wirkmechanismus wurde bereits für Gicht-assoziierte MSU-Kristalle beschrieben [39].

Die Effektivität und Sicherheit von Colchicin bei akuter und rezidivierender Perikarditis wurde mitt-

lerweile in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen [80–85]. Hierfür wählte man eine Aufsattdosis von 1–2 mg Colchicin am ersten Tag, gefolgt von täglich 0,5–1 mg (gewichtsadaptiert) für eine anschließende Erhaltungstherapie mit variabler Dauer (3 bis 6 Monate), oder man verzichtete auf die Initialdosis und begann gleich mit der Erhaltungsdosis [80–85]. Die Resultate waren, bis auf die kleine offene Studie von Sambola et al. (2019) bei Patienten mit akuter idiopathischer Perikarditis, positiv [80–85]. In der offenen randomisierten COPE-Studie wurde Colchicin bei akuter Perikarditis ergänzend zur antiinflammatorischen Basistherapie untersucht [80]. Die Patienten erhielten dafür Acetylsalicylsäure (ASS) oder eine Initialdosis Colchicin am ersten Tag, gefolgt von einer Erhaltungsdosis für 3 Monate [80]. Colchicin reduzierte die Symptompersistenz nach 72 h (36,7 % vs. 11,7 %) sowie das Wiederauftreten der Perikarditis (10,7 % vs. 32,3 %) effektiver als ASS [80]. Die doppelblind-randomisierte ICAP-Studie war vergleichbar aufgebaut, allerdings ohne Initialdosis und mit Placebo anstelle von ASS [81]. Auch hier erwies sich Colchicin hinsichtlich der Symptompersistenz nach 72 h (40,0 % vs. 19,2 %), der Hospitalisierungsrate (5,0 % vs. 14,2 %), der Anzahl der Rezidive pro Patient (0,21 vs. 0,52) und der Remissionsrate nach einer Woche (85,0 % vs. 58,3 %) überlegen [81].

CORE und CORP (jeweils erstes Perikarditisrezidiv) sowie CORP-2 (zweites oder darauffolgendes Rezidiv) prüften Colchicin bei rezidivierender Perikarditis [83–85]. Für CORE wurde eine Initialdosis Colchicin am ersten Tag, gefolgt von einer Erhaltungsdosis für 6 Monate gegen ASS als aktiven Komparator festgelegt [83]. Colchicin verminderte die Rezidivrate und Symptompersistenz nach 72 h signifikant stärker als ASS [83]. Die Ergebnisse konnten in den randomisiert kontrollierten CORP- und ICAP-Studien ohne Initialdosis bekräftigt werden, wo Colchicin gegenüber Placebo die Rezidivrate um 55 % vs. 24 % bzw. 42,5 % vs. 21,6 % reduzierte [84, 85]. Jüngste Daten signalisieren im Übrigen, dass Colchicin nach einer hybriden Sinusknoten-erhaltenden Ablation bei inadäquater Sinustachykardie bzw. posturalem orthostatischem Tachykardiesyndrom ebenso prophylaktisch wirksam ist und Perikarditiden vorbeugt [133]. Der Nutzen von Colchicin bei Perikarditis wird durch einen Cochrane-Review sowie die Empfehlung zur Erstbehandlung (Klasse I, Evidenzgrad A) als kosteneffizientes Add-on zur herkömmlichen antiinflammatorischen Therapie (ASS oder NSAR) bei Patienten mit erstmalig auftretender oder rezidivierender Perikarditis durch die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) untermauert [70, 87]. Die Tab. 3 fasst die Studiendaten von Colchicin zur Perikarditistherapie zusammen.

Tab. 3 Studiendaten Perikarditis. Auflistung von Studien, die den Einsatz von Colchicin bei akuter und rezidivierender Perikarditis untersucht haben unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eingesetzten Dosierung, Anwendungsdauer, des Outcomes sowie der häufigsten Nebenwirkung

Studien	Klinische Situation	Dosierung	Anwendungsdauer	Ergebnis	Häufigste UAW unter Colchicin
Imazio et al. [80]	Akute Perikarditis	1 mg Colchicin an Tag 1 gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag (wenn < 70 kg) oder 1 mg Colchicin 2-mal/Tag an Tag 1 gefolgt von 0,5 mg 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	3 Monate	Reduktion der Rezidivrate um 32,3% mit Colchicin vs. 10,7% ohne Colchicin Symptomreduktion nach 72 h um 36,7% mit Colchicin vs. 11,7% ohne Colchicin	Durchfall 8,3% vs. 6,7% ohne Colchicin
Imazio et al. [81]	Akute Perikarditis	0,5 mg Colchicin täglich (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	3 Monate	Reduktion der rezidivierenden oder permanenten Perikarditis um 37% mit Colchicin vs. 17% ohne Colchicin Symptomreduktion nach 72 h um 40,0% mit Colchicin vs. 19,2% ohne Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz bei 9,2% vs. 8,3% ohne Colchicin
Sambola et al. [82]	Akute Perikarditis	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn < 70 kg) oder 1,0 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	3 Monate	Kein Unterschied zwischen Colchicin und ASS bzw. NSAID (13% vs. 8%) hinsichtlich Reduktion der rezidivierenden Perikarditis	Durchfall 13,5% vs. 8,5% ohne Colchicin
Imazio et al. [83]	Erstes Perikarditisrezidiv	1 mg Colchicin an Tag 1 gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag (wenn < 70 kg) oder 2-mal 1 mg Colchicin an Tag 1 gefolgt von 0,5 mg 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	6 Monate	Reduktion der rezidivierenden Perikarditis um 51% mit Colchicin vs. 24% ohne Colchicin Symptomreduktion nach 72 h um 31% mit Colchicin vs. 10% ohne Colchicin	Durchfall 7% vs. 14% ohne Colchicin
Imazio et al. [84]	Erstes Perikarditisrezidiv	1 mg Colchicin an Tag 1 gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag (wenn < 70 kg) oder 2-mal 1 mg Colchicin an Tag 1 gefolgt von 0,5 mg 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	6 Monate	Reduktion der rezidivierenden Perikarditis um 55% mit Colchicin vs. 24% ohne Colchicin Symptomreduktion nach 72 h um 53% mit Colchicin vs. 23% ohne Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz 7% vs. 5% ohne Colchicin
Imazio et al. [85]	≥ 2 Perikarditisrezidive	0,5 mg Colchicin/Tag (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	6 Monate	Reduktion der rezidivierenden Perikarditis um 42% mit Colchicin vs. 22% ohne Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz 7,5% vs. 7,5% ohne Colchicin
Mohanty et al. [262]	Perikarditisinzidenz nach VHF-Ablation	Gruppe 1: kein Colchicin Gruppe 2: 0,3 mg Colchicin 2-mal/Tag beginnend 7 Tage präoperativ Gruppe 3: 0,3 mg Colchicin 2-mal/Tag beginnend am Tag der Ablation	1 Monat	Symptome einer akuten Perikarditis bei 17,5% in Gruppe 1 vs. 1,9% in Gruppe 2 vs. 7,5% in Gruppe 3 Arrhythmiefreies Überleben im 1-Jahres-Follow-up bei Patienten mit paroxysmalen VHF in Gruppe 2 und Gruppe 3 signifikant höher als in Gruppe 1	Gastrointestinale Intoleranz bei 8,5% in Gruppe 1 vs. 4,3% in Gruppe 2 vs. 4,3% in Gruppe 3
Ahmed et al. [263]	Perikarditisinzidenz nach VHF-Ablation	0,6 mg Colchicin 2-mal/Tag oder Standard-of-Care, beginnend unmittelbar nach der Ablation	7 Tage	Symptome einer akuten Perikarditis bei 9,6% mit Colchicin vs. 10,6% ohne Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz bei 47% mit Colchicin vs. 15% ohne Colchicin
Adler et al. [70]	Europäische ESC-Leitlinie	Akut: 0,5 mg Colchicin täglich (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg) Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin täglich (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	Akut: 3 Monate, ergänzend zu ASS/NSAID Prophylaxe: ≥ 6 Monate, ergänzend zu ASS/NSAID	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe, ergänzend zu ASS/NSAID	–
O'Gara et al. [89]	Amerikanische ACC/AHA-Leitlinie	Akut: 0,5 mg Colchicin täglich (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg) Prophylaxe: 0,5 mg Colchicin täglich (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	Akut: 3 Monate, ergänzend zu ASS/NSAID Prophylaxe: ≥ 6 Monate, ergänzend zu ASS/NSAID	First-Line für Akuttherapie und Prophylaxe, ergänzend zu ASS/NSAID	–

AHA American Heart Association, *ASS* Acetylsalicylsäure, *ESC* European Society of Cardiology, *NSAID* nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel, *UAW* unerwünschte Arzneimittelwirkung, *VHF* Vorhofflimmern

Empfehlungen zur Therapie

Die additive Colchicin-Behandlung richtet sich nicht nach Entzündungsmarkern oder Symptomen, sondern ist bei akuter Perikarditis für 1 bis 3 Monate und bei rezidivierender Perikarditis für mindestens 6 Monate indiziert [70]. Patienten mit akuter Perikarditis und einem Körpergewicht unter 70 kg sollen 1-mal täglich 0,5 mg Colchicin, Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 70 kg 1-mal täglich 1 mg Colchicin erhalten [70]. Ein Ausschleichen der Dosis am Behandlungsende ist nicht obligat, aber therapeutisch sinnvoll [70], beispielsweise mit 0,5 mg Colchicin jeden zweiten Tag (< 70 kg) oder 1-mal täglich 0,5 mg Colchicin (≥ 70 kg) in den letzten Wochen [70]. Für therapierefraktäre Patienten, die auch nach Zugabe niedrig dosierter Glukokortikoide nicht ansprechen, ist eine Umstellung auf den selektiven IL-1-Inhibitor Anakinra angezeigt [70]. Dass Colchicin hierzu nicht unbedingt abgesetzt werden muss, illustriert eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie bei Glukokortikoid-abhängiger und Colchicin-resistenter rezidivierender Perikarditis [87]. Patienten die zusätzlich zu Anakinra mit Colchicin behandelt wurden, hatten eine geringere Rezidivrate und ein längeres ereignisfreies Überleben [87].

Bei einem Teil der Patienten ist neben dem Herzbeutel auch der Herzmuskel (Myokard) betroffen, wobei das inflammatorische Geschehen entweder vom Herzbeutel auf den Herzmuskel (Myoperikarditis) oder umgekehrt vom Herzmuskel auf den Herzbeutel (Perimyokarditis) übergreift [70]. Beide Krankheitsbilder teilen eine gemeinsame Ätiologie [90, 91]. In der Praxis treten deshalb oft überlappende Formen auf, die sich ohne kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) nur schwer voneinander trennen lassen [90, 91]. Vielen Myokarditiden geht eine akute Atemwegserkrankung oder Gastroenteritis voraus [90, 91]. Das klinische Vollbild beinhaltet direkte toxische Auswirkungen auf das Herz und die systemische Aktivierung des Immunsystems [90, 91]. Ein antiinflammatorischer therapeutischer Ansatz erscheint daher naheliegend. Die ESC empfiehlt eine empirische entzündungshemmende NSAR-Therapie in der Erstlinie und Glukokortikoide in der Zweitlinie, sollten NSAR kontraindiziert, unverträglich oder unwirksam sein (Klasse IIa, Evidenzgrad C) [70]. Einige Arbeiten raten bei Myoperikarditis gleichwohl zu einer reduzierten NSAR-Dosis, da sich NSAR in Tiermodellen bei Myokarditis als ineffektiv erwiesen haben und die Mortalität unter Umständen erhöhen [92, 93].

Es gibt aber auch Parallelen zur reinen Perikarditis. So war in der akuten Phase einer Cocksackie-Virus-3-verursachten Myokarditis bei Mäusen das NLRP3-Inflammasom aktiviert [94]. Wurde den Tieren Colchicin verabreicht, verringerte sich die NLRP3-Inflammasomaktivität im Herzen und in der Milz der Mäuse, ohne dass sich die Virusbelastung verschlimmerte [94]. Dies resultierte in einer verbesserten linksven-

trikulären Funktion [94]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Patienten, die erstmalig wegen einer idiopathischen/viralen Perikarditis mit myokardialer Beteiligung stationär aufgenommen wurden, hatten jene, die additiv Colchicin erhielten, eine geringere Inzidenz von Rezidiven (19,2 % vs. 43,8 %) und ein längeres ereignisfreies Überleben als Patienten ohne Colchicin [95].

Dressler-Syndrom

Eine Sonderform der Perikarditis ist die 2 bis 8 Wochen nach einem akuten ACS auftretende Post-MI-Perikarditis (Dressler-Syndrom), deren Inzidenz nach Einführung der primären Revaskularisation deutlich zurückgegangen ist [88]. Wenngleich für diese seltene Erkrankung Daten aus randomisiert kontrollierten Studien fehlen, schließen die ESC (Empfehlung der Klasse IIa, Evidenzgrad B) und das American College of Cardiology (Empfehlung der Klasse IIb, Evidenzgrad C) Colchicin auf Basis der Studien zu Perikarditis in das empfohlene Therapieschema für das Dressler-Syndrom ein [70, 89]. Die Dosierung orientiert sich an jener zur Perikarditistherapie [70, 89].

Koronare Herzkrankheit

KHK ist ein pathologischer Prozess, der durch die Ansammlung atherosklerotischer Plaques in den epikardialen Arterien gekennzeichnet ist [96]. Die Krankheit kann lange, stabile Phasen haben, allerdings auch jederzeit instabil werden – typischerweise aufgrund eines akuten atherothrombotischen Ereignisses [96]. Diese Ereignisse haben ihren Ursprung in der fortschreitenden Atherosklerose am pathologisch veränderten Gefäßendothel, im Zuge dessen myeloische Zellen lipidreiche Plaques destabilisieren und eine Ruptur oder Erosion verursachen [97]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Diabetes und entzündliche Gelenkerkrankungen (z.B. Gicht) beschleunigen die endotheliale Dysfunktion und setzen einen inflammatorischen Prozess in Gang, der die frühe Phase und Progression der Atherosklerose einleitet [98, 99]. Worst-Case-Szenario ist ein ACS ohne ST-Elevation („non ST-elevation myocardial infarction“ [NSTEMI]) bei unvollständigem Koronarverschluss bzw. mit ST-Elevation („ST-elevation myocardial infarction“ [STEMI]) bei komplettem Koronarverschluss [100, 101]. Überlebende haben ein hohes Risiko für wiederkehrende atherothrombotische Ereignisse [97].

Die vasodilatatorischen, fibrinolytischen und entzündungshemmenden Eigenschaften eines gesunden Koronarendothels schützen vor KHK und ACS [102]. Im erkrankten Zustand werden jedoch die Migration, Adhäsion und Aktivierung neutrophiler Granulozyten und anderer Leukozyten begünstigt [103]. Die von diesen Zellen freigesetzten Enzyme machen die Gefäßwände anfälliger für atherosklerotische Plaques und

erzeugen eine unterschwellige Entzündung [104–107]. Blutplättchen wiederum haften sich an die freiliegenden Kollagenfasern an und aggregieren mit zirkulierenden weißen Blutkörperchen, was letztlich die Wahrscheinlichkeit für KHK und ACS erhöht [108]. Seit Bekanntwerden der kausalen Beziehung zwischen Atherosklerose und dem lokalem Entzündungsgeschehen wird hochsensitives CRP (hsCRP) für die Risikobewertung kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt [109]. Einige in der Sekundärprophylaxe etablierte Medikamente wie Statine senkten in Studien nicht nur das LDL-C, sondern auch hsCRP, wobei eine stärkere hsCRP-Reduktion mit einer größeren relativen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden war [110]. Folgestudien zeigen, dass dieser protektive Effekt unabhängig vom LDL-C-Wert ist [111]. Weil die Bildung und Freisetzung von hsCRP IL-1 und IL-6 erfordert, könnte die Blockade dieser Zytokine einen positiven Einfluss auf atherosklerotische Erkrankungen haben [112]. Bestärkt wird diese Annahme durch Arbeiten zum NLRP3-Inflammasom die veranschaulichen, dass Cholesterinkristalle in allen Stadien der Atherosklerose vorhanden sind und diese bei Aktivierung des Immunsystems inflammatorische Schäden induzieren, was das Fortschreiten und die Instabilität von Plaques vorantreibt [113, 114]. Zusammengenommen unterstützen diese Daten den IL-1 β /IL-6/CRP-Signalweg als wichtiges therapeutische Ziel zur Bekämpfung kardiovaskulärer Entzündungen [115]. Den endgültigen Beweis lieferte schließlich die CANTOS-Studie, in der die Therapie mit dem selektiven IL-1 β -Antagonisten Canakinumab bei Patienten mit früherem ACS und erhöhtem hsCRP-Spiegel die Rate wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo signifikant verringerte [116]. Dieser Nutzen war unabhängig von der Senkung des Lipidspiegels durch die Komedikation [116]. Wermutstropfen der Canakinumab-Therapie sind die hohen Kosten von rund 11.500€/Monat (KKP Ö/Stand 9/2024).

Im Unterschied zu Canakinumab wirkt Colchicin (monatlich 43,75€ KKP Ö/Stand 9/2024) über mehrere Mechanismen antiinflammatorisch. Unter anderem wurde festgestellt, dass es die durch oxidativen Stress verursachte Seneszenz und den Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp hemmt, was die

Bildung atherosklerotischer Plaques vermindert [117]. Im Endothel verringert Colchicin die Expression von Selektinen, die mit der Adhäsion und dem Eintritt von Leukozyten in Verbindung stehen (vgl. Abb. 2; [118]). Niedrig dosiertes Colchicin (0,5 mg/Tag) reduziert bei Patienten mit KHK den hsCRP-Spiegel um durchschnittlich 40% und den IL-6-Spiegel um 16% [119]. Ferner hat es als Add-on zu einer ASS- und Statintherapie positive Auswirkungen auf das Plaquevolumen in Koronargefäßen bei KHK-Patienten nach ACS [120]. Dazu gesellt sich eine stetig wachsende Zahl randomisiert kontrollierter Studien, in denen niedrig dosiertes Colchicin das Risiko ischämischer Ereignisse ungeachtet der Basismedikation verringert [121]. In Tab. 4 sind die Studiendaten von Colchicin bei stabiler KHK dargestellt.

Empfehlungen zur Therapie

Die daraus gewonnenen Daten mündeten in der Zulassung von Colchicin durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zur Prophylaxe von Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronarer Revaskularisation und kardiovaskulärem Tod bei erwachsenen Patienten mit bestehender atherosklerotischer Erkrankung oder mit mehreren Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [122]. Europäische kardiologische Gesellschaften befürworten diese Vorgehensweise. In den kürzlich von der ESC aktualisierten Leitlinien zum Management des chronischen Koronarsyndroms von 2024 wurde der Empfehlungsgrad für Colchicin von ehemals IIb auf nunmehr IIa („should be considered“) hochgestuft [123]. Demnach sollte bei KHK-Patienten mit atherosklerotischer koronarer Gefäßerkrankung eine niedrig dosierte Colchicin-Therapie (0,5 mg/Tag) in Betracht gezogen werden, um Myokardinfarkt, Schlafanfall und die Notwendigkeit einer Revaskularisierung zu reduzieren [123] – eine Maßnahme, für die auch der nationale italienische Verband der Krankenhauskardiologen (ANMCO) in seinem Positionspapier plädiert [124]. Der Einsatz von Colchicin zur Prävention der KHK und daraus resultierender Krankheitsbilder wird in zahlreichen Übersichtsarbeiten und Konsensuserklärungen thematisiert [125–132].

Tab. 4 Studiendaten koronare Herzkrankheit. Auflistung von Studien die den Einsatz von Colchicin bei koronarer Herzerkrankung untersucht haben unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eingesetzten Dosierung, Anwendungsdauer, des Outcomes sowie der häufigsten Nebenwirkung

Studien	Klinische Situation	Dosierung	Anwendungs-dauer	Ergebnis	Häufigste UAW unter Colchicin
Nidorf et al. [135]	Stabile KHK mit erhöhtem hsCRP	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag plus ASS plus Atorvastatin	1 Monat	Reduktion von hsCRP von 4,58 auf 1,78 mg/l	Keine klinisch relevanten
Nidorf et al. [137]	Stabile KHK	0,5 mg Colchicin/Tag plus Statine und Standardmedikation	36 Monate	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 16% mit Colchicin vs. 5,3% ohne Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz bei 2,5%
Nidorf et al. [134]	Stabile KHK	0,5 mg Colchicin/Tag plus Statine und Standardmedikation	28,6 Monate	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 9,6% mit Colchicin vs. 6,8% ohne Colchicin	Myalgie bei 21,2% vs. 18,5% ohne Colchicin

hsCRP Hochsensitives C-reaktives Protein, UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkung

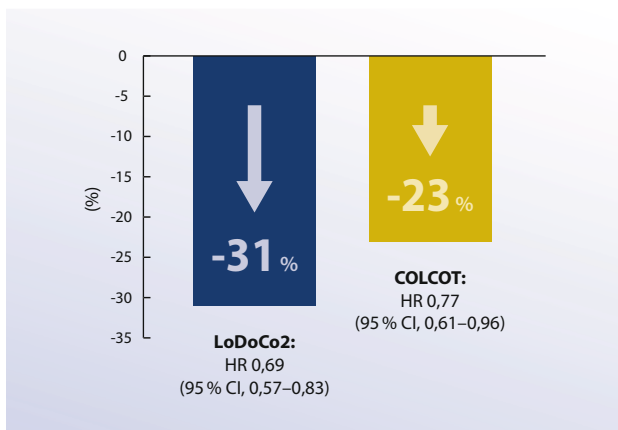


Abb. 3 Hazard Ratios aus LoDoCo2 und COLCOT zur Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. LoDoCo2 [134] rekrutierte Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit unter Basismedikation, COLCOT [140] Patienten mit kürzlich (innerhalb von 30 Tagen) zurückliegendem akutem Koronarsyndrom. Beide Studien randomisierten die Teilnehmer auf Colchicin (0,5mg/Tag) oder Placebo

Entsprechend der US-Fachinformation stützt sich die Zulassung von Colchicin insbesondere auf die LoDoCo2-Studie mit mehr als 5500 Patienten mit stabiler KHK [134]. Dieser gingen einige hypothesengenerierende Studien mit weniger umfangreichen Patientenzahlen voraus. Nidorf et al. demonstrierten 2007 erstmals, dass niedrig dosiertes Colchicin bei KHK-Patienten unter ASS- und Statintherapie den hsCRP-Spiegel senkt [135]. Crittenden et al. beobachteten eine deutlich geringere ACS-Prävalenz, niedrigere CRP-Werte und eine Tendenz zu einer geringeren Gesamtmortalität bei Gichtpatienten, die Colchicin einnehmen [136]. Mit LoDoCo wurde hierauf die erste klinische Studie zu Colchicin bei Patienten mit KHK realisiert, die als primären Endpunkt die kombinierte Inzidenz von ACS, Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses oder nichtkardioembolischem ischämischen Schlaganfall definierte [137]. Dieser wurde durch Colchicin signifikant reduziert (5,3% vs. 16%) [137]. Sieben Jahre später folgte die zulassungsrelevante Studie LoDoCo2 [134]. Die randomisierte, doppelblind-placebokontrollierte Studie prüfte, ob 1-mal täglich 0,5mg Colchicin den primären Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, spontanes ACS, ischämischer Schlaganfall oder Ischämie-bedingte koronare Revaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK unter Basismedikation – positiv beeinflusst [134]. Eingeschlossene Patienten ($n=8284$) waren auf einen Thrombozytenaggregationshemmer oder ein Antikoagulans (99,7%), einen Lipidsenker (96,9%), einen Betablocker (62,1%) und einen Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems (71,7%) eingestellt [134]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten erreichte Colchicin den primären Endpunkt (HR 0,69 [95%-CI 0,57–0,83]; $p<0,001$) mit einer NNT von 36 (vgl. Abb. 3; [134]). Darüber hinaus verminderte es die sekundären Endpunkte schwere unerwünschte

kardiovaskuläre Ereignisse, ungeplante koronare Revascularisierung und individueller Ausgang von ACS [134].

Ein viel diskutierter Kritikpunkt von LoDoCo2 war der Anstieg nichtkardiovaskulärer Todesfälle bei Patienten in der Colchicin-Gruppe, der Anlass zu Sicherheitsbedenken gab [258]. Eine solche Beobachtung machte man weder in COLCOT noch einer anderen kardiovaskulären Endpunktstudie oder Metaanalyse [258]. Eine Folgearbeit beschäftigte sich aus diesem Grund mit den ursachenspezifischen Mortalitätsdaten aus LoDoCo2 [259]. Die Autoren führten eine multivariate Analyse durch und bestimmten Mortalitätsprädiktoren für kardiovaskulären und nichtkardiovaskulären Tod [259]. Von den 133 Todesfällen im Studienzeitraum von LoDoCo2 waren 88 nichtkardiovaskulärer Natur, wovon 53 der Colchicin- und 35 der Placebogruppe angehörten [259]. Diese 88 Todesfälle verteilten sich auf Krebs (26 vs. 22), Lungenerkrankung im Endstadium (9 vs. 4), Infektionen (4 vs. 4), Demenzerkrankungen (4 vs. 1), Multiorganversagen (3 vs. 2) und andere Ursachen (7 vs. 2) [259]. In der multivariablen Analyse war ein Alter über 65 Jahre das einzige unabhängige Ausgangsmerkmal, das mit nichtkardiovaskulärem Tod assoziiert war [259]. Dies unterstreicht die Bedeutung von Komorbiditäten als Treiber der Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer KHK, welche in die Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Langzeittherapie mit Colchicin einkalkuliert werden sollten. Daten aus systemischen Reviews von Fallberichten, Arzneimittelregistern, randomisiert kontrollierten Studien und Metaanalysen explizieren, dass die kontinuierliche, langfristige Gabe von niedrig dosiertem Colchicin sicher und abgesehen von leichtem Durchfall zu Therapiebeginn gut verträglich ist [261]. Auswirkungen auf Leber-, Nieren- und kognitive Funktion, Blutungen, Wundheilung, Fruchtbarkeit, Schwangerschaft, maligne Erkrankungen und schwere Infektionen sind bei ordnungsgemäß verwendetem Colchicin nicht zu erwarten und auf Placeboniveau [261].

Akutes Koronarsyndrom

Unter Berücksichtigung der myokardialen Ischämien und Plaqueinstabilität zugrunde liegenden Entzündungsreaktion wurde die Gabe von Colchicin auch unmittelbar nach einem ACS untersucht. In der Pilotstudie von Raju et al. mit 82 Patienten nach ACS oder Schlaganfall gelang es Colchicin allerdings nicht, den hsCRP-Spiegel nach 30 Tagen zu senken [138]. Demgegenüber reduzierte Colchicin bei Patienten nach STEMI in einer Initialdosis von 2 mg, gefolgt von 0,5 mg 2-mal täglich für 5 Tage, die Plasmakonzentration der CK-MB, einem anerkannten diagnostischen Marker eines akuten ACS, und die Infarktgröße gemäß kardialer MRT [139]. Bei Patienten mit kürzlich (<1 Monat) zurückliegenden ACS hatte eine optimierte Basistherapie plus niedrig dosiertes Colchicin einen

remodellierenden Effekt auf die atherosklerotischen Plaques der Herzkranzgefäße in der CT-Koronarangiographie [120]. Trotz vielversprechender Resultate ist die Aussagekraft dieser Pilotstudien aufgrund der geringen Teilnehmerzahl eingeschränkt. Das änderte sich im COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), der 4745 Patienten nach kürzlich zurückliegendem ACS einschloss [140]. Die Teilnehmenden wurden 1:1 auf 0,5 mg Colchicin oder Placebo randomisiert und bis zu 4 Jahre nachbeobachtet [140]. Colchicin verringerte das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant um 23 % (vgl. Abb. 3; [140]). Eine Subanalyse ergab, dass Patienten am meisten profitierten, wenn sie Colchicin innerhalb der ersten 3 Tage nach ACS erhielten [141]. Die vorteilhaften Auswirkungen einer frühen Therapieeinleitung erstreckten sich auf sämtliche Parameter des kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Herzstillstand, ACS, Schlaganfall, dringender Krankenhausaufenthalt wegen Angina pectoris) [141].

Shah et al. setzten noch einen Schritt davor an und analysierten die entzündungshemmende Wirkung einer akuten Gabe von 1,8 mg Colchicin vs. Placebo auf nachfolgende Myokardschäden vor einer perkutanen Koronarintervention (PCI) [142]. Rund die Hälfte der Probanden, die sich einer PCI unterzogen, taten dies wegen eines ACS [142]. Primärer Endpunkt war das kombinierte Ergebnis aus Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und Revaskularisierung des Zielgefäßes nach 30 Tagen sowie eines PCI-bedingten Myokardinfarkts [142]. Die Studie verlief negativ: Colchicin hatte keinen Einfluss auf die PCI-bedingte Myokardschädigung, schwächte aber den Anstieg der Entzündungsparameter IL-6 und hsCRP stärker ab als Placebo [142]. Imazio und Nidorf argumentieren in ihrem Review, dass dies womöglich der vergleichsweise späten Colchicin-Gabe nach Entwicklung eines Infarktes sowie der fehlenden Kontrolle für die Komplexität des koronaren Stentings geschuldet ist, was letzten Endes zu einem erhöhten Risiko für Myokardverletzungen durch Atheroembolien geführt haben könnte [9].

Der multizentrische australische COPS-Trial schloss Patienten mit ACS ein, bei denen die Koronarangiographie Hinweise auf eine KHK lieferte [143]. Diese Patienten erhielten Colchicin (0,5 mg 2-mal täglich im ersten Monat, gefolgt von 0,5 mg täglich für 11 Monate) oder Placebo ergänzend zur standardmäßigen medikamentösen Sekundärprävention oder PCI und wurden für mindestens 12 Monate nachbeobachtet [143]. In diesem Zeitraum gab es 24 Ereignisse in der Colchicin-Gruppe verglichen zu 38 Ereignissen in der Placebogruppe (nicht signifikant) [143]. Im 2-Jahres-Follow-up war Colchicin Placebo mit 32 vs. 54 Ereignissen überlegen (signifikant) [144]. Unerwünschte Begleiterscheinungen einschließlich Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur unterschieden sich in beiden Gruppen nicht voneinander [144, 145].

Die prospektive doppelblinde Studie von Akrami et al. rekrutierte 249 Patienten mit koronarangiographisch bestätigten akuten ACS und randomisierte diese auf Colchicin oder Placebo [146]. Ziel war es herauszufinden, ob Colchicin den primären Endpunkt MACE (ACS, dekompensierte Herzinsuffizienz, Schlaganfall) additiv zur medikamentösen Standardtherapie reduziert [146]. Über einen Zeitraum von 6 Monaten traten 36 schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf, davon 8 in der Colchicin-Gruppe und 28 in der Placebogruppe [146]. COLD-MI beurteilte den Effekt von Colchicin (1 mg innerhalb der ersten 48 h) auf die Myokarddenervierung bei reperfundierten ACS-Patienten [147]. Dazu wurde der Verlust der präsynaptischen Adrenalin-Wiederaufnahmefunktion mithilfe der ¹²³I-Metaiodobenzylguanidin-Einzelphotonen-Emissions-CT beurteilt [147]. Colchicin illustrierte dabei eine starke Schutzwirkung auf die Myokarddenervierung in Zonen ohne Infarkt (Odds Ratio [OR] 0,43 [95 %-KI 0,19–0,96]) als auch in Zonen mit Infarkt (OR 0,54 [95 %-KI 0,14–1,20]) [147]. In der Pilotstudie MACT wurde Colchicin mit Ticagrelor oder Prasugrel bei Patienten nach PCI kombiniert und die Stentthrombose rate nach 3 Monaten bewertet [148]. Dieses Vorgehen war mit einer besseren Thrombozytenfunktion und einem günstigeren Entzündungsprofil als Standard-ASS assoziiert [148]. Eine weitere Pilotstudie verglich niedrig dosiertes Colchicin (0,5 mg 1-mal täglich) mit 2 anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln (Tranilast: 0,1 g 3-mal täglich; Oridonin: 0,5 g 3-mal täglich) bei Patienten nach PCI [149]. Der primäre Endpunkt einer vordefinierten hsCRP-Senkung wurde nur in der Colchicin-Gruppe erreicht [149]. Eine gezielte Proteomanalyse ergab, dass Colchicin Proteine, die mit der Neutrophilenaktivierung, der Blutplättchenaggregation und der Endothelschädigung zusammenhängen, positiv moduliert [149].

Diesen optimistischen Resultaten steht der negative Ausgang von COVERT-MI gegenüber, wo die orale Gabe von hoch dosiertem Colchicin zum Zeitpunkt der Reperfusion und über 5 Tage nach akutem STEMI die Infarktgröße in der kardialen MRT im Vergleich zu Placebo nicht verringerte und sogar mit einer Zunahme linksventrikulärer Thromben verbunden war [150]. Auch im 1-Jahres-Follow-up gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Colchicin und Placebo [151]. Trotz des anfänglichen Anstiegs linksventrikulärer Thromben in der Colchicin-Gruppe wurden keine übermäßigen ischämischen Nebenwirkungen beobachtet [151].

Zusammengefasst sind die bisherigen Daten für eine breite Colchicin-Anwendung beim akuten Koronarsyndrom inkongruent (vgl. Tab. 5). Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften stehen infolgedessen aus, wenngleich die entzündungshemmende Komponente nicht außer Acht gelassen werden darf, wie in CANTOS eindrücklich dargestellt [116]. Eventuell ändert sich das durch CLEAR SYNERGY (NCT03048825). Die Studie untersucht die Langzeit-

Tab. 5 Studiendaten akutes Koronarsyndrom. Auflistung von Studien, die den Einsatz von Colchicin beim akuten Koronarsyndrom untersucht haben unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eingesetzten Dosierung, Anwendungsdauer, des Outcomes sowie der häufigsten Nebenwirkung

Studien	Klinische Situation	Dosierung	Anwendungs-dauer	Ergebnis	Häufigste UAW unter Colchicin
Raju et al. [138]	ACS oder Schlaganfall	1,0 mg Colchicin/Tag	1 Monat	Kein Unterschied zwischen Colchicin und Placebo hinsichtlich hsCRP-Reduktion	Durchfall bei 14 Patienten in der Colchicin- vs. 7 Patienten in der Placebogruppe
Deftereos et al. [139]	STEMI	2,0 mg Colchicin am ersten Tag gefolgt von 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag	5 Tage	Reduktion der CK-MB um 3,14 ng/ml mit Colchicin vs. 6,18 ng/ml mit Placebo Reduktion der Infarktgröße gemäß kardialer MRT um 18,3 ml/1,73 m ² mit Colchicin vs. 23,2 ml/1,73 m ² mit Placebo	Durchfall bei 15 Patienten in der Colchicin- vs. 1 Patienten in der Placebogruppe
Vaidya et al. [120]	ACS	0,5 mg Colchicin/Tag plus optimierte Standardtherapie	12 Monate	Reduktion des kardialen Plaquevolumens um 15,9 mm ³ mit Colchicin vs. 6,6 mm ³ mit Placebo Reduktion des hsCRP um 1,10 mg/l mit Colchicin vs. 0,38 mg/l mit Placebo	Durchfall bei 1 Patienten in der Colchicin- vs. 0 Patienten in der Placebogruppe
Tardif et al. [140]	ACS	0,5 mg Colchicin/Tag plus Standardtherapie	20 Monate	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 7,1 % mit Colchicin vs. 5,5 % mit Placebo	Durchfall bei 17,5 % vs. 17,6 % mit Placebo
Shah et al. [142]	PCI (davon 50 % aufgrund ACS)	1,8 mg Colchicin prä-interventionell	Einmalig	Kein Unterschied hinsichtlich PCI-bedingter Myokardschädigung zu Placebo (57,3 % vs. 64,2 %)	Gastrointestinale Intoleranz 9,3 % vs. 3,2 % mit Placebo
Tong et al. [143, 144]	ACS	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag im ersten Monat gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag	12 Monate	Nicht-signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten (24 vs. 38) Signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten (32 vs. 54)	Gastrointestinale Intoleranz 23,0 % vs. 20,8 % mit Placebo
Akrami et al. [146]	ACS	0,5 mg Colchicin/Tag plus Standardtherapie	6 Monate	Weniger kardiovaskuläre Ereignisse mit Colchicin vs. Placebo (8 vs. 28)	Durchfall bei 15 Patienten in der Colchicin- vs. 3 Patienten in der Placebogruppe
Huet et al. [147]	ACS	1,0 mg Colchicin innerhalb von 48 h	1 Monat	Schutzwirkung von Colchicin auf die Myokarddenervierung in Zonen mit und ohne Infarkt vs. kein Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz 51,8 % vs. 18,5 % ohne Colchicin
Lee et al. [148]	ACS + DES	0,6 mg Colchicin einen Tag nach PCI plus Ticagrelor oder Prasugrel	3 Monate	Bessere Thrombozytenfunktion und günstigeres Entzündungsprofil mit Colchicin vs. ASS	Nicht erhoben
Yu et al. [149]	PCI ± ACS	0,5 mg Colchicin/Tag	1 Monat	Reduktion des hsCRP um 48,28 % mit Colchicin vs. 21,6 % mit Tranilast vs. 11,62 % mit Placebo vs. 7,81 % Oridonin	Nicht erhoben
Mewton et al. [150]	STEMI + PCI	2,0 mg Colchicin kurz nach PCI gefolgt von 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag	5 Tage	Kein Unterschied hinsichtlich Reduktion der Infarktgröße im kardialen MRT zwischen Colchicin und Placebo	Gastrointestinale Intoleranz 34,4 % vs. 10,1 % mit Placebo

ACS akutes Koronarsyndrom, CK-MB Kreatinkinase Muscle-Brain-Type, DES Drug-eluting-Stent, hsCRP hochsensitives C-reaktives Protein, PCI perkutane Koronarintervention, STEMI ST-Elevationsinfarkt, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung

therapie von Colchicin (allein oder in Kombination mit Spironolacton) bei ACS-Patienten nach PCI hinsichtlich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, kardiovaskulär bedingtem Tod und Herzinsuffizienz. Erste Ergebnisse werden 2025 erwartet.

Vorhofflimmern

Mit einer Prävalenz von ungefähr 3 % zählt Vorhofflimmern (VHF) zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen [152]. Man schätzt, dass jeder dritte heute 55-jährige Mensch im Laufe seines Lebens erkranken wird [152]. VHF geht mit einer beträchtlichen Belastung für die Patienten und das Gesundheitssystem einher [152]. Die abnormale, schnelle und unregelmäßige Kontraktion der Herzmuskelzellen verursacht Symptome wie Palpitationen und Schwindel – im schlimmsten Fall ist sie Auslöser schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Schlaganfall [153]. Zu den Risikofaktoren gehören

Bluthochdruck, KHK, Herzklappenerkrankungen, Alkoholkonsum, Übergewicht und Hyperthyreose [153]. Wachsende Evidenz spricht dafür, dass auch Entzündungen und damit assoziierte kardiale Umbauvorgänge als Hauptakteure fungieren [154, 155]. In Beobachtungsstudien standen erhöhte CRP-Spiegel mit persistierendem VHF, positiver VHF-Anamnese und der Entwicklung von VHF nach myokardialer Revaskularisation mit/ohne koronararterielle/r Bypassoperation (CABG) in Zusammenhang [156–158]. Proinflammatorische Zytokine und oxidativer Stress fördern den elektrischen und strukturellen Umbau der Vorhöfe und damit Vorhoffektomie, Vorhoffarrhythmien und interstitielle Fibrose [159].

Yao et al. demonstrierten anhand eines Immunoblots in atrialen Gewebelysaten und Kardiomyozyten von Patienten mit paroxysmalen oder chronischen VHF eine Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms [160]. In ihrem Kardiomyozyten-spezifischen Knock-In-Mausmodell mit überexprimierten NLRP3

Tab. 6 Studiendaten Vorhofflimmern. Auflistung von Studien, die den Einsatz von Colchicin bei Vorhofflimmern untersucht haben unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eingesetzten Dosierung, Anwendungsdauer, des Outcomes sowie der häufigsten Nebenwirkung

Studien	Klinische Situation	Dosierung	Anwendungs-dauer	Ergebnis	Häufigste UAW unter Colchicin
Imazio et al. [166]	VHF nach Herz-OP	1,0 mg Colchicin am dritten postoperativen Tag gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg)	1 Monat	Reduktion von POAF um 22 % mit Colchicin vs. 12 % ohne Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz bei 9,5 % vs. 4,2 % ohne Colchicin
Imazio et al. [167]	VHF nach Herz-OP als sekundärer Endpunkt	0,5 mg Colchicin/Tag (wenn < 70 kg) oder 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (wenn ≥ 70 kg) beginnend 48–72 h vor der Operation	1 Monat	Auftreten von POAF bei 41,7 % der Patienten ohne Colchicin vs. 33,9 % der Patienten mit Colchicin	Gastrointestinale Intoleranz bei 14,4 % vs. 6,7 % ohne Colchicin
Tabbalat et al. [168]	VHF nach Herz-OP	2,0 mg Colchicin 12–24 h vor der Operation gefolgt von 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag (oder halbe Dosis, wenn < 70 kg) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	8,3 Tage	Auftreten von POAF bei 20,5 % der Patienten ohne Colchicin vs. 14,5 % der Patienten mit Colchicin	Durchfall bei 24,6 % vs. 5,5 % ohne Colchicin
Zarponi et al. [169]	VHF nach Herz-OP	1,0 mg Colchicin 2-mal/Tag vor der Operation gefolgt von 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	2 Wochen	Auftreten von POAF bei 13 % der Patienten ohne Colchicin vs. 7 % der Patienten mit Colchicin	Infektionsrate bei 26,8 % vs. 11,8 % ohne Colchicin
Shvartz et al. [170]	VHF nach Herz-OP	1,0 mg Colchicin/Tag beginnend am Tag vor der Operation bis zum fünften postoperativen Tag	5 Tage	Auftreten von POAF bei 30,7 % der Patienten ohne Colchicin vs. 18,6 % der Patienten mit Colchicin	Durchfall bei 25,7 % vs. 11,8 % ohne Colchicin
Deftereos et al. [172]	VHF-Ablation	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag beginnend am Tag der Ablation	3 Monate	Auftreten von POAF bei 33,5 % der Patienten ohne Colchicin vs. 16,0 % der Patienten mit Colchicin CRP an Tag 4 0,46 mg/l mit Colchicin vs. 1,18 mg/l ohne Colchicin IL-6 an Tag 4 0,10 pg/ml mit Colchicin vs. 0,50 pg/ml ohne Colchicin	Durchfall bei 8,6 % vs. 1,3 % ohne Colchicin
Deftereos et al. [173]	VHF-Ablation	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag beginnend am Tag der Ablation	3 Monate	Auftreten von POAF bei 49,5 % der Patienten ohne Colchicin vs. 31,1 % der Patienten mit Colchicin Verbesserte Scores der physischen Domäne der Lebensqualität nach 12 Monaten unter Colchicin	Durchfall bei 9,7 % vs. 1,9 % ohne Colchicin
Egami et al. [174]	VHF-Ablation	0,5 mg Colchicin/Tag nach der Ablation	2 Wochen	Reduktion der Inzidenz von VHF-Rezidiven um 34,2 % mit Colchicin vs. 10,5 % ohne Colchicin bei Patienten mit größerem epikardialen Fettgewebe gemäß MRT	Nicht erhoben
Benz et al. [176]	VHF-Ablation	0,6 mg Colchicin 2-mal/Tag beginnend innerhalb von 4 h vor der Ablation	10 Tage	Inzidenz für VHF-Rezidive bei 31 % unter Colchicin vs. 32 % unter Placebo	Durchfall bei 26,26 % vs. 7,07 % mit Placebo
Bessisow et al. [177]	VHF nach NCS	0,6 mg Colchicin einige Stunden vor der Operation gefolgt von 0,6 mg Colchicin 2-mal/Tag	10 Tage	Auftreten von POAF bei 10,2 % mit Colchicin vs. 13,7 % mit Placebo	Durchfall bei 10,2 % vs. 2,0 % mit Placebo
Conen et al. [178]	VHF nach NCS	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag beginnend innerhalb von 4 h vor der Operation	10 Tage	Auftreten von POAF bei 18,3 % mit Colchicin vs. 20,3 % mit Placebo	Durchfall bei 8,3 % vs. 2,4 % mit Placebo

NCS nichtkardial-chirurgischer Eingriff, POAF postoperatives Vorhofflimmern, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung, VHF Vorhofflimmern

entwickelten Mäuse spontane vorzeitige Vorhofkontraktionen und induzierbares VHF, das durch einen spezifischen NLRP3-Inflammasom-Inhibitor abgeschwächt wurde [160]. Unbehandelte Mäuse hatten hingegen eine abnormale Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, eine verkürzte effektive Refraktärzeit und atriale Hypertrophie [160]. Die genetische Hemmung von NLRP3 verhinderte das Auftreten von VHF in transgenen CREM-Mäusen, einem gut charakterisierten Mausmodell für spontanes Vorhofflimmern [160].

Colchicin unterdrückt die beschriebenen Entzündungsvorgänge, indem es die Migration, Adhäsion und Aktivierung von Neutrophilen, die Freisetzung von Defensinen, Matrixmetalloproteinasen und Elas-

tin durch Neutrophile, die Aktivierung des Entzündungswegs durch NLRP3 sowie die Proliferation der glatten Muskulatur und Gefäßstenose hemmt [161]. Dies macht Colchicin zu einem attraktiven Arzneistoff für die Behandlung von VHF. Die Tab. 6 fasst die nachfolgend beschriebenen Studien zum Einsatz von Colchicin bei VHF zusammen.

Postoperatives Vorhofflimmern nach Herzoperation

Neu aufgetretenes postoperatives VHF (POAF) ist die häufigste Komplikation nach Herzoperationen und verantwortlich für längere und wiederholte Krankenhausaufenthalte nach dem Eingriff [162]. Die Inzidenz für Patienten nach CABG beträgt 30 %, nach

isolierter Klappenoperation 40% und bei kombiniert operierten Patienten 50% [163–165]. Erste Resultate zum Einsatz von Colchicin gegen POAF stammen aus einer Substudie (COPPS-POAF) des COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS) Trials, in der Colchicin die Inzidenz von POAF nach 30 Tagen gegenüber Placebo verringerte (12% vs. 22%) [166]. Hierauf schloss sich COPPS-2 mit einer ähnlichen Zielsetzung an [167]. Randomisierte Patienten erhielten 48–72h vor der Operation Colchicin (1mg 2-mal täglich, danach 0,5–1mg/Tag für einen Monat) oder Placebo [167]. Auch hier reduzierte Colchicin die POAF-Inzidenz (33,9% vs. 41,7%) [167]. Des Weiteren profitierte die Colchicin-Gruppe von einem niedrigeren CRP- und IL-6-Spiegel [167]. Zwei jüngere Studien mit einem kürzeren Beobachtungszeitraum bei Patienten nach offener Herzoperation oder myokardialer Revaskularisierung verliefen neutral, obwohl man auch hier einen positiven Trend in Richtung Colchicin registrierte [168, 169]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der COCS-Studie, in der Patienten mit Koronararterien-Bypass-Transplantation und/oder Aortenklappenersatz 1-mal täglich 1mg Colchicin oder Placebo am Tag vor der Operation sowie an den postoperativen Tagen 2, 3, 4 und 5 erhielten [170]. Die endgültige Analyse umfasst 240 Teilnehmer, davon 113 in der Colchicin- und 127 in der Placebogruppe [170]. POAF wurde bei 21 (18,6%) Patienten der Colchicin-Gruppe im Vergleich zu 39 (30,7%) Kontrollpatienten beobachtet [170]. Bei Parametern, die den Schweregrad der Entzündung widerspiegeln (Perikarderguss, Pleuraerguss, Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl), schnitt Colchicin in der frühen postoperativen Phase (Tage 3 und 5) ebenfalls besser ab [170]. Durchfall und abdominale Schmerzen waren unter Colchicin häufiger als unter Placebo [170]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien schlussfolgert, dass Colchicin die Inzidenz von POAF bei Patienten nach einer Herzoperation vermindert [171].

Postablatives Vorhofflimmern

Durch die VHF-Ablationstherapie induzierte proinflammatorische Prozesse stehen mit dem Wiederauftreten von Arrhythmien nach der Ablation in Verbindung. Ob Colchicin in diesem Setting Placebo überlegen ist, testeten 2 randomisiert kontrollierte Studien von Deftereos et al. [172, 173]. In der ersten erhielten Patienten mit paroxysmalen VHF, die sich einer Radiofrequenzablationsbehandlung (RF-Ablation) unterzogen, eine 3-monatige Behandlung mit 0,5mg Colchicin 2-mal täglich oder Placebo [172]. Die Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und Interleukin(IL)-6 wurden am ersten und vierten Tag der Behandlung gemessen [172]. Im 3-monatigen Follow-up wurde bei 27 (33,5%) der 80 Patienten der Placebogruppe ein Wiederauftreten des VHF beobachtet im Vergleich zu 13 (16%) der 81 Patienten, die

Colchicin erhielten [172]. Colchicin reduzierte IL-6 und CRP stärker als Placebo [172]. In der korrespondierenden zweiten Studie wurden die Patienten im Mittel 15 Monate nachbeobachtet, und ergänzend wurde die Lebensqualität nach 3 und 12 Monaten mittels 26-item World Health Organization QOL-Fragebogen erhoben [173]. Colchicin verringerte die Rezidivrate (31,1% vs. 49,5%) und verbesserte die Scores der physischen Domäne der Lebensqualität [173]. In einer lediglich als Abstract veröffentlichten Studie mit 122 VHF-Patienten, die sich einer Ablation unterzogen, wurde Colchicin in einer Dosierung von 0,5mg/Tag für 2 Wochen nach der Ablation verordnet und die Häufigkeit von VHF-Rezidiven eruiert [174]. Patienten mit größerem epikardialem Fettgewebe gemäß Multidetektor-CT hatten 12 Monate nach der Ablation eine geringere Inzidenz von VHF (10,5% vs. 34,2%), während sich diese bei Patienten mit weniger epikardialem Fettgewebe nicht von Placebo unterschied [174]. Da epikardiales Fettgewebe über entzündungsfördernde Eigenschaften verfügt, wäre das bessere Ansprechen auf Colchicin bei verstärkter kardialer Adipositas eine mögliche Erklärung für die beobachtete Differenz zwischen den beiden Gruppen [175]. Bei Benz et al. konnte Colchicin, das für 10 Tage nach einer Katheterablation verabreicht wurde, das Wiederauftreten von VHF und VHF-assoziierten Ereignissen nicht verhindern [176]. Mohanty et al. teilten 1075 VHF-Patienten, denen ihre erste Katheterablation bevorstand, einer von 3 Gruppen zu [262]. Gruppe 1 erhielt kein Colchicin, Gruppe 2 erhielt Colchicin (0,3mg 2-mal täglich) 7 Tage vor bis 1 Monat nach der Ablation, und Gruppe 3 erhielt Colchicin (0,3mg 2-mal täglich) am Tag des Eingriffes bis 1 Monat danach [262]. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Colchicin in Bezug auf die Vorbeugung einer Perikarditis sowie einer Perikarditis-assoziierten Hospitalisierung zu bewerten [262]. Colchicin reduzierte das Risiko für akute Perikarditiden und damit verbundener Krankenhauseinweisungen deutlich [262]. In der 1-jährigen Nachbeobachtung stellte sich heraus, dass Colchicin die Überlebensrate verlängerte [262]. Die multizentrische PAPERS-Studie hatte eine vergleichbare Zielsetzung [263]. VHF-Patienten mit bevorstehender RF-Ablation wurden unmittelbar nach dem Eingriff für 7 Tage auf 0,6mg Colchicin 2-mal/Tag ($n=73$) oder Standard-of-Care ($n=66$) randomisiert mit dem Ziel, die Häufigkeit und Schwere von Perikarditiden innerhalb der ersten 2 Wochen zu verringern [263]. Den primären Endpunkt einer klinischen Perikarditis erreichten 9,6% in der Colchicin- und 10,6% in der Standard-of-Care-Gruppe [263]. Magen-Darm-Beschwerden traten unter Colchicin häufiger auf [263].

Postoperatives Vorhofflimmern nach nichtkardial-chirurgischen Eingriffen

Ob Colchicin die POAF-Inzidenz auch außerhalb der Herzchirurgie vermindert, wollten COP-AF und dessen Vorstudie herausfinden [177, 178]. In die Vorstudie wurden Patienten, die sich einer Lungenresektion unterzogen, eingeschlossen und per Zufall 0,6 mg Colchicin 2-mal täglich oder Placebo, beginnend einige Stunden vor der Operation, zugeteilt [177]. Die Therapie wurde für weitere 9 Tage beibehalten [177]. Primärer Endpunkt war POAF innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung [177]. Dieses trat bei 5 (10,2%) Patienten in der Colchicin-Gruppe und 7 (13,7%) Patienten in der Placebogruppe auf [177]. Die große internationale COP-AF-Studie schloss daraufhin 3209 Patienten ein, die sich einer größeren nichtkardialen Thoraxoperation unterzogen, und teilte sie 1:1 nach dem Zufallsprinzip einer oralen Gabe von 0,5 mg Colchicin 2-mal täglich ($n=1608$) oder Placebo ($n=1601$) zu [178]. Die Einnahme begann 4 h vor der Operation und wurde über 10 Tage fortgesetzt [178]. Der koprimary Endpunkt bestand aus POAF und Myokardverletzung in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit [178]. POAF trat bei 6,4% der mit Colchicin und 7,5% der mit Placebo behandelten Patienten auf (nicht signifikant) [178]. Bei den Myokardverletzungen verhielt es sich ähnlich (18,3% vs. 20,3%) [178].

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (HI) ist gekennzeichnet durch eine myokardiale Dysfunktion variabler Ursache, die sich in einer systolischen, diastolischen oder systolisch-diastolischen Funktionsstörung äußert [179]. Vom Patienten wahrgenommene Beschwerden sind Kurzatmigkeit, eingeschränkte physische Belastbarkeit, Müdigkeit und periphere Ödeme [179]. Die funktionelle Einteilung erfolgt je nach Schwere der Symptome in eine von 4 Klassen der New York Heart Association (NYHA I–IV) [179]. In der westlichen Welt ist ACS die häufigste Ursache für HI [180]. Allein in Österreich erleiden pro Jahr 1,7% ein ACS oder haben chronische Beschwerden infolge eines ACS [181]. Der regionale Untergang von Herzmuskelgewebe setzt eine Negativspirale mit vielen akuten und chronischen Anpassungen wie neurohumorale Hyperaktivität, kardialer Umbau und Entzündungsreaktion in Gang, die sich schlussendlich zu einer manifesten chronischen HI ausweiten können [182]. Inflammatorische Signalwege sind an der unerwünschten ventrikulären Remodellierung beteiligt, und es ist bekannt, dass entzündliche Zytokine im Blut zirkulieren, welche die klinischen Ergebnisse bei chronischer HI vorhersagen können [183].

In der ACCLAIM-Studie wurde erstmals ein auf die endogene Entzündung abzielender Ansatz an über 2400 Patienten mit NYHA II–IV geprüft [184]. Teilnehmer erhielten eine unspezifische Immunmodulations-

therapie mit Eigenblut und wurden für durchschnittlich 10,2 Monate nachbeobachtet [184]. Obwohl es in der gesamten Kohorte keinen Unterschied beim primären Endpunkt Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Aufnahme gab, gelang es in der Subgruppe bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie und milderer NYHA-II-Symptomen, die Gesamtmortalität um 39% und die Zahl kardiovaskulär bedingter Krankenhausaufnahmen um 26% zu reduzieren [184]. Dies deutet, zumindest in einer Subpopulation von Patienten, darauf hin, dass die Hemmung der niederschweligen kardialen Entzündung ein potenziell wirksamer Behandlungsansatz bei chronischer HI ist.

Dieser Ansatz führte zur bislang einzigen randomisiert kontrollierten Studie mit Colchicin bei HI, welche die Wirksamkeit einer 6-monatigen entzündungshemmenden Colchicin-Behandlung bei Patienten mit stabiler chronischer HI untersuchte [185]. Diese wurden dafür 1:1 auf 0,5 mg Colchicin 2-mal täglich oder Placebo randomisiert [185]. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung um mindestens eine Stufe im NYHA-Funktionsstatus [185]. Das erreichten 14% der Patienten unter Colchicin und 11% unter Placebo [185]. Der kombinierte sekundäre Endpunkt aus Tod oder Krankenhausaufenthalt war in beiden Gruppen vergleichbar (9,4% vs. 10,1%). Die Serumkonzentrationen von CRP und IL-6 wurden durch Colchicin, jedoch nicht durch Placebo signifikant verringert [185]. In den 1-Jahres-Follow-up-Daten der COVERT-MI-Studie, die hoch dosiertes Colchicin zum Zeitpunkt der Reperfusion plus weitere 5 Tage nach STEMI prüfte, gab es einen Trend zu weniger Herzinsuffizienzereignissen in der Colchicin-Gruppe (11,9% vs. 19,5% in der Placebogruppe) [151]. Das letzte Wort für Colchicin bei HI ist demnach noch nicht gesprochen (vgl. CLEAR SYNERGY; NCT03048825).

Schlaganfall

Ein Schlaganfall ist ein akut auftretender medizinischer Notfall, der sich durch fokale neurologische Defizite bemerkbar macht [186]. Auslöser ist eine Schädigung von Gehirngewebe entweder durch einen Gefäßverschluss (ischämischer Schlaganfall) oder eine Blutung (hämorrhagischer Schlaganfall) [186]. Aus epidemiologischen Studien gewonnene Daten veranschaulichen, dass die große Mehrzahl aller Schlaganfälle ischämischer Natur ist [187]. Grund sind meist atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen [187]. Pharmakologische Interventionen zur Sekundärprophylaxe fokussieren auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation [188]. Obschon dieses Vorgehen zweifelsfrei effektiv ist, erleidet immer noch ein Drittel aller Patienten unter bestehender plättchenhemmender Therapie einen neuerlichen Schlaganfall [189]. Andersartige Therapieansätze sind daher dringend erforderlich, etwa solche, die auf die inflammatorische Komponente wirken. Positronenemissionstomographie (PET-) Studien belegen einen Zusam-

menhang zwischen Plaqueentzündung, Plaqueruptur und erhöhtem Schlaganfallrisiko [190]. Dem NLRP3-Inflammasom, dessen Expressionsrate bei Stressreizen wie Cholesterinkristallen steigt, kommt große Bedeutung bei der Entstehung und Unterhaltung atherosklerotischer Prozesse zu [113, 191]. NLRP3 bildet Caspase-1, das seinerseits die atherogenen Zytokine und kardiovaskulären Marker IL-1 β und IL-18 hochreguliert [113]. Colchicin verhindert die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms über mehrere zelluläre Mechanismen in Neutrophilen und Makrophagen [192]. Ergo könnte Colchicin die therapeutische Lücke in der Schlaganfallprävention füllen.

Daten aus COLCOT nach einem kürzlichen ACS zeigen ein deutlich geringeres Schlaganfallrisiko in der Colchicin- verglichen mit der Placebogruppe (HR 0,26) [140]. In einer komparativen Studie zur Intima-Media-Dicke-Messung mit insgesamt 102 chronisch kranken Patienten unter Statintherapie und bei Bedarf weiteren Standardmedikamenten wurden 2 Gruppen gebildet [193]: eine Gruppe mit Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Gicht, die Colchicin in einer Dosierung von 0,5 mg 2-mal täglich einnahmen [193], die zweite Gruppe ohne Gicht und Colchicin [193]. Patienten in Gruppe 1 hatten eine signifikant geringere Intima-Media-Dicke und ein niedrigeres CRP als Patienten in Gruppe 2 [193]. In der kleinen Pilotstudie von Yuan et al. erhielten Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) innerhalb von 24 h nach Symptombeginn Colchicin in einer von 4 Dosen [194]. Die frühzeitige Behandlung mit Colchicin reduzierte signifikant den hsCRP-Spiegel der Patienten [194]. Mehrere Metaanalysen randomisiert kontrollierter Studien an weit über 10.000 Patienten mit atherosklerotisch kardiovaskulärer Erkrankung konstatieren, dass Colchicin die Schlaganfallrate deutlich reduziert, ohne einen Anstieg gastrointestinaler oder muskulärer Nebenwirkungen zu provozieren [195–199]. Die Masse der Patienten stammt aus den Studien COLCOT, LoDoCo, LoDoCo2 und COPS, wo die Schlaganfallrate als einer der primären oder sekundären Endpunkte zu finden ist.

CONVINCE (Colchicine for Prevention of Vascular Inflammation in Noncardioembolic Stroke) bewertete die Anwendung von Colchicin bei mehr als 3000 Erwachsenen über 40 Jahren mit kürzlich zurückliegendem ischämischen Schlaganfall oder TIA, die nicht auf einer Herzembolie oder anderen definierten Ursachen beruhten [200]. Die Ergebnisse wurden im Juni 2024 veröffentlicht. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 0,5 mg Colchicin pro Tag plus üblicher Pflege (definiert als Thrombozytenaggregationshemmung, lipidsenkende und blutdrucksenkende Behandlung sowie angemessene Ratschläge zum Lebensstil) oder einer alleinigen üblichen Pflege zugeteilt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten wiederkehrenden ischämischen Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzstillstand oder Kranken-

hausaufenthalt mit instabiler Angina pectoris (tödlich oder nicht tödlich). Obwohl die ITT-Analyse den vorgegebenen Schwellenwert für statistische Signifikanz nicht erreichte, verzeichnete die Colchicin-Gruppe zahlenmäßig weniger wiederkehrende Schlaganfälle und koronare Ereignisse. Dieser positive Trend war auch bei sämtlichen sekundären Endpunkten ersichtlich. Patienten unter Colchicin hatten zu allen Messzeitpunkten (28 Tage, 1, 2 und 3 Jahre) einen niedrigeren CRP-Wert ($p < 0,05$ für alle Zeitpunkte). Nach Meinung der Autoren unterstützen die gefundenen Resultate die Gabe von niedrig dosiertem Colchicin bei Patienten mit nichtkardioembolischem ischämischen Schlaganfall oder TIA und sollten in künftigen groß angelegten randomisiert kontrollierten Studien weiter untersucht werden [200]. Die Studiendaten zu Colchicin zur Schlaganfallbehandlung sind in Tab. 7 dargestellt.

Folgende große Studien, die sich explizit mit der Wirkung von Colchicin auf das Schlaganfallüberleben beschäftigen, laufen gerade. Ziel der australischen CASPER-Studie (Colchicine After Stroke to Prevent Event Recurrence; ACTRN12621001408875) ist es, die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Colchicin (0,5 mg/Tag) zusätzlich zu einer optimalen medizinischen Therapie auf kardiovaskuläre Ergebnisse bei Schlaganfallpatienten mit Anzeichen einer anhaltenden Koronarentzündung (basierend auf hsCRP) zu bewerten. CHANCE-3 (NCT05439356) schließt über 8000 Hochrisikopatienten mit akutem leichtem bis mittelschwerem ischämischen Schlaganfall oder vorübergehender ischämischer Attacke und einem erhöhten hsCRP ein [201]. Untersucht wird der Effekt von niedrig dosiertem Colchicin (innerhalb der ersten 24 h für insgesamt 90 Tage) als Add-on zur Standardbehandlung auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo [201]. Das Studienende ist für 2025 vorgesehen. RIISC-THETIS vergleicht die Wirksamkeit von Colchicin vs. Placebo sowie Colchicin plus Ticagrelor vs. ASS (2 \times 2 faktorielles Design) bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall mit ipsilateraler atherosklerotischer Stenose bezüglich vaskulärer Ereignisse (NCT05476991). Diese und weitere kommende Studien mit Colchicin sind in Tab. 8 abgebildet. Es bleibt also spannend für den Einsatz von Colchicin zur Schlaganfallprophylaxe.

Restenosen nach PCI

Perkutane Koronarinterventionen und chirurgische Revaskularisierungen zählen zum therapeutischen Standardrepertoire nach ACS, unabhängig davon, ob es sich um einen STEMI oder NSTEMI handelt [202]. Wiedereröffnete Gefäße werden mit einem Stent versorgt, und eine medikamentöse Prophylaxe, bestehend aus ASS und P2Y₁₂-Inhibitor, wird eingeleitet (Klasse-I-Empfehlung) [202]. Dennoch passiert es nach wie vor, dass sich die Gefäße wieder verschließen [203]. Die Mechanismen von (In-Stent-)Resteno-

sen sind multifaktoriell und für gewöhnlich auf eine übermäßige Gewebeproliferation zurückzuführen [204]. Mit dem Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents (DES) bzw. Ballons (DEB) gelingt es, die unerwünschte Zellvermehrung zu hemmen und die Rate von In-Stent-Restenosen verglichen mit den davor gängigen Bare-Metal-Stents (BMS) erheblich zu reduzieren [205]. Betrug die Inzidenz für Restenosen in der Zeit vor Stents noch bis zu 55 %, sank sie nach Einführung der BMS auf rund 17 % und wurde durch DES/DEB auf unter 10 % verringert [206–209].

Auf der Suche nach dem eigentlichen Trigger der Gewebeproliferation geriet die PCI-induzierte endovaskuläre Verletzung ins Visier [210]. Die Vermutung lag nahe, dass die damit einhergehende lokale Entzündungsreaktion als Auslöser der Zellvermehrung fungiert [210]. Diese Entzündungsreaktion äußert sich durch erhöhte hsCRP-Spiegel, die bereits 1 h nach Stentimplantation nachweisbar sind [211]. Mittlerweile ist eindeutig belegt, dass periprozedurale Entzündungen mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind [212]. Colchicin greift in

die Expression und Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe ein und hat das Potenzial, die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen zu stoppen [161]. Zwei ältere Studien, die den Effekt von 2-mal täglich 0,6 mg Colchicin für 6 Monate auf die Restenoserate nach klassischer Ballonangioplastie ohne Stentimplantation evaluierten, kamen zu einem negativen Ergebnis [213, 214]. In einer jüngeren prospektiven Studie an 196 Patienten mit Diabetes, die sich einer PCI mit BMS unterzogen, konnte 2-mal täglich 0,5 mg Colchicin für 6 Monate jedoch mit einer geringeren Rate an In-Stent-Restenosen überzeugen (16 % vs. 33 %) [215]. Bei 59 Patienten mit CABG unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine verminderte 2-mal täglich 0,5 mg Colchicin über 10 Tage perioperative Myokardschäden, beurteilt anhand der Spitzenkonzentration von hs-Toponin T sowie CK-MB innerhalb von 48 h [216].

Basierend auf diesen Resultaten, wurden die doppelblind-randomisierten Studien COLCHICINE-PCI und COPE-PCI (Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in PCI) ins Leben gerufen [142, 217]. COLCHICINE-PCI umfasste 400 Patienten mit

Tab. 7 Studiendaten Schlaganfall. Auflistung von Studien, die den Einsatz von Colchicin zur Prophylaxe und Behandlung von Schlaganfällen untersucht haben unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eingesetzten Dosierung, Anwendungsdauer, des Outcomes sowie der häufigsten Nebenwirkung

Studien	Klinische Situation	Dosierung	Anwendungs-dauer	Ergebnis	Häufigste UAW unter Colchicin
Nidorf et al. [137]	Stabile KHK	0,5 mg Colchicin/Tag plus Statine und Standardmedikation	36 Monate	Reduktion der Schlaganfallinzidenz unter Colchicin HR 0,22 (95 %-CI 0,02–1,97)	Gastrointestinale Intoleranz bei 2,5 %
Nidorf et al. [134]	Stabile KHK	0,5 mg Colchicin/Tag plus Statine und Standardmedikation	28,6 Monate	Reduktion der Schlaganfallinzidenz unter Colchicin HR 0,66 (95 %-CI 0,35–1,25)	Myalgie bei 21,2 % vs. 18,5 % ohne Colchicin
Tardif et al. [140]	ACS	0,5 mg Colchicin/Tag plus Standardtherapie	20 Monate	Reduktion der Schlaganfallinzidenz unter Colchicin HR 0,26 (95 %-CI 0,10–0,71)	Durchfall bei 17,5 % vs. 17,6 % mit Placebo
Tong et al. [143]	ACS	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag im ersten Monat gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag	12 Monate	Reduktion der Schlaganfallinzidenz unter Colchicin HR 0,33 (95 %-CI 0,07–1,66)	Gastrointestinale Intoleranz 23,0 % vs. 20,8 % mit Placebo
Yilmaz et al. [193]	CV-Risiko-Patienten ± Gicht	0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag	6 Monate	Geringere Intima-Media-Dicke unter Colchicin vs. ohne Colchicin (0,98 mm vs. 1,18 mm) Geringes CRP unter Colchicin vs. ohne Colchicin (0,26 mg/dl vs. 0,58 mg/dl)	Nicht erhoben
Yuan et al. [194]	Schlaganfall oder TIA	Gruppe 1: 0,5 mg Colchicin/Tag Gruppe 2: 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag bis Tag 7 gefolgt von 0,5 mg Colchicin/Tag bis Tag 14 Gruppe 3: 2,0 mg Colchicin-Ladedosis an Tag 1 (aufgeteilt auf 4 Einzeldosen) gefolgt von 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag bis Tag 7 und 0,5 mg Colchicin/Tag bis Tag 14 Gruppe 4: 3,0 mg Colchicin-Ladedosis an Tag 1 (aufgeteilt auf 6 Einzeldosen) gefolgt von 0,5 mg Colchicin 2-mal/Tag bis Tag 7 und 0,5 mg Colchicin/Tag bis Tag 14	2 Wochen	Verringertes hsCRP in Gruppe 2 nach 14 Tagen Verringertes hsCRP in den Gruppen 1 und 2 nach 7 Tagen Verringertes hsCRP in den Gruppen 1, 2 und 3 nach 72 h	3 Patienten mit Durchfall (1 aus Gruppe 2 und 2 aus Gruppe 4) 2 Patienten mit Übelkeit bzw. Erbrechen (jeweils 1 aus Gruppe 3 und 4)
Kelly et al. [200]	Schlaganfall oder TIA	0,5 mg Colchicin/Tag plus Standardtherapie	6 Monate	Auftreten des primären Endpunktes (erster tödlicher oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall, MI, Herzstillstand oder Hospitalisierung) in 9,8 % mit Colchicin und 11,7 % ohne Colchicin	Durchfall bei 12,1 % vs. 2,0 % ohne Colchicin

ACS akutes Koronarsyndrom, HR Hazard Ratio, hsCRP hochsensitives C-reaktives Protein, MI Myokardinfarkt, TIA transitorisch-ischämische Attacke, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung

Tab. 8 *Kommende Studien.* Überblick derzeit laufender Studien mit Colchicin einschließlich des primären Endpunktes, der Intervention sowie des voraussichtlichen Studienendes

Indikation	Primärer Endpunkt	Medikation	Voraus-sichtliches Studienende	Abkürzung	Identifikationsnummer
ACS	MACE	Gruppe 1: 0,5 mg/Tag Colchicin +25 mg/Tag Spironolacton ± SYNERGY-Stent (SYNERGY™ Stentsystem, ©2025 Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) Gruppe 2: 25 mg/Tag Spironolacton ± SYNERGY-Stent Gruppe 3: 0,5 mg/Tag Colchicin ± SYNERGY-Stent Gruppe 4: Placebo ± SYNERGY-Stent	2024-07	CLEAR SYNERGY	NCT03048825
Schlaganfallprophylaxe	Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) innerhalb des Follow-up-Zeitraums von 90 Tagen	1 mg Colchicin in den ersten 3 Tagen, gefolgt von 0,5 mg/Tag Colchicin bis Tag 90 oder Placebo	2024-04	CHANCE-3	NCT05439356
CV-Primärprophylaxe	Erstes Event, bestehend aus CV-Tod, wiederbelebter Herzstillstand, nichttödlicher MI, nichttödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Angina pectoris, die eine PCI erfordert	0,5 mg/Tag Colchicin oder 40 mg 2-mal/Tag Aspirin für 60 Monate oder bis zum ersten Event	2027-12	COLCOT-T2D	NCT05633810
CV-Sekundärprophylaxe	Veränderung in der Aufnahme von FDG ins Gewebe, gemessen als TBR („tissue-to-blood ratio“) im MDS (Maximum Disease Segment) nach 6 Monaten	0,6 mg/Tag Colchicin oder Placebo	2025-08	CADENCE	NCT04181996
Schlaganfall	MACE	0,5 mg/Tag Colchicin oder Placebo für 3 Jahre	2027-12	CASPER	AC-TRN12621001408875
Schlaganfall	Anzahl der Patienten mit nichttödlichem Schlaganfall nach 36 bis 60 Monaten	0,6 mg/Tag Colchicin oder Placebo ergänzend zu Best Medical Care	2027-09	RIISC-THETIS	NCT05476991

FDG Fluordesoxyglucose, *MACE* „major adverse cardiac events“, *PCI* perkutane Koronarintervention

ACS oder stabiler KHK, die 1–2 h vor einer PCI entweder 1,2 mg Colchicin oder Placebo und unmittelbar nach der PCI 0,6 mg Colchicin oder Placebo erhielten [142]. Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich PCI-bedingter myokardialer Verletzung (57,3 % vs. 64,2 %), Todes, nichttödlichen Myokardinfarkts und Revaskularisierung des Zielgefäßes nach 30 Tagen (11,7 % vs. 12,9 %) und Outcome eines PCI-bedingten Myokardinfarktes (2,9 % vs. 4,7 %) [142]. Die Colchicin-Therapie korrelierte allerdings mit niedrigeren IL-6- und CRP-Anstiegen [142]. Auch im Follow-up nach 3,3 Jahren unterschied sich die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse nicht (32,5 % unter Colchicin vs. 34,9 % unter Placebo) [218]. Dagegen verringerte Colchicin (Initialdosis 1 mg, gefolgt von 0,5 mg 1 h später, 6–24 h vor PCI) in COPE-PCI die Rate periprozeduraler Myokardinfarkte bei Patienten mit NSTEMI oder stabiler Angina pectoris [217]. In der laufenden ORCA-Studie (NCT04382443) wird zurzeit 1 mg Colchicin über 3 Monate plus BMS einer alleinigen DES-Implantation gegenübergestellt [219]. Primärer Outcome-Parameter ist die MACE-Inzidenz im ersten Jahr. Bei positivem Ergebnis wäre die Implantation eines BMS plus Colchicin eine sichere Alternative für Patienten, die für eine DES-Implantation nicht infrage kommen.

Morbus Behçet

Als Behçet-Syndrom (BS) bezeichnet man eine systemische, autoimmune Entzündung der Blutgefäße [220, 221]. Die Erkrankung ist v. a. im Raum entlang der ehemaligen Seidenstraße verbreitet und manifestiert sich bevorzugt an kleinen Venen und Kapillaren, kann aber grundsätzlich Blutgefäße jeder Größe befallen [220, 221]. Betroffen sind oft die Gefäße der Haut (Papulopusteln, Follikulitis, Erythema nodosum), Schleimhäute (rezidivierende Aphthen im Mund- und Genitalbereich), Gelenke (Oligoarthritis, Arthralgien, Sakroiliitis), Augen (Uveitis, Iritis, Hypopyon mit Erblindungsgefahr), das Nervensystem (Neuro-Behçet; Meningoenzephalitis) sowie der Magen-Darm-Trakt (Bauchschmerzen, Durchfall, Ulzera) [222]. Die mannigfaltigen Ausprägungen machen BS zu einer Systemerkrankung mit klinisch sehr variablem Bild [222]. BS hat in der Regel einen schubförmig-remittierenden Verlauf [222]. Ziel der Behandlung ist es, die entzündlichen Exazerbationen zu verhindern und Rezidiven vorzubeugen, um irreversible Organschäden zu verhindern [222].

In der aktiven Phase der Erkrankung sind die Serumspiegel unzähliger proinflammatorischer Botenstoffe, darunter IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 und TNF- α , erhöht [223]. BS zeigt deshalb gutes Ansprechen auf pharmakologische Interventionen mit einer brei-

ten entzündungshemmenden Wirkung wie Colchicin [222]. Das Alkaloid hemmt die Rekrutierung, Adhäsion und Aktivierung von Neutrophilen und unterbricht die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms [223]. Mehrere randomisiert kontrollierte Studien bestätigen die Wirksamkeit von 1–2 mg Colchicin pro Tag auf Geschwüre im Genitalbereich, knotige Läsionen und Gelenkmanifestationen [224–226]. Der Effekt auf papulopustulöse, akneähnliche Läsionen scheint begrenzt zu sein [224–226]. Angesichts der Sicherheit und guten Verträglichkeit von Colchicin wird in den aktuellen EULAR-Empfehlungen auch bei Patienten mit isolierter mukokutaner Beteiligung, die auf topische Maßnahmen wie Steroide nicht ansprechen, ein Therapieversuch mit Colchicin befürwortet, insbesondere wenn es sich bei der dominanten Läsion um ein Erythema nodosum oder ein Genitalgeschwür handelt (Evidenzgrad IB; Empfehlungsstärke: A) [227]. Des Weiteren ist Colchicin das Mittel der ersten Wahl bei BS-Patienten mit akuter Arthritis (Evidenzgrad IB; Empfehlungsstärke: A) [227].

Chronisch kutane Vaskulitis

Die kutane Vaskulitis ist eine Gefäßerkrankung, die an den kleinen und mittelgroßen Gefäßen (Arteriolen, Kapillaren, postkapilläre Venolen) der Haut und des subkutanen Gewebes in Erscheinung tritt, ohne Befall der inneren Organe [228]. Die Diagnose wird mittels Biopsie gestellt [229]. Richtungsweisende Symptome einer kutanen Vaskulitis beinhalten Purpura, Petechien und flache Ulzera [229]. Eine Sonderform, die sich histopathologisch durch ein entzündliches Infiltrat aus Neutrophilen mit fibrinoider Nekrose, Fragmentierung der Zellkerne und Ablagerung nukleärer Abbauprodukte in der Gefäßwand präsentiert, ist die leukozytoklastische Vaskulitis [230]. Ihre Therapie hängt von der Ätiologie und dem Ausmaß der Erkrankung ab [230]. Lässt sich keine Ursache finden, ist Colchicin, das nachhaltig die Funktion neutrophiler Granulozyten moduliert und insofern ganz am Beginn der pathophysiologischen Signalkaskade eingreift (vgl. Abb. 4), eine effektive Behandlungsoption [38, 223, 231, 232]. In Fallberichten und einer kleinen randomisiert kontrollierten Studie verbesserte Colchicin in einer Dosierung von 0,5 bzw. 0,6 mg 2-mal täglich die Haut- und Gelenksymptome und führte bei manchen Patienten zu einer vollständigen Abheilung der Hautläsionen [231, 232]. Colchicin ist demnach eine wirksame und sichere Alternative bei Patienten mit kutaner Vaskulitis, die auf systemische Kortikosteroide nicht ansprechen, diese nicht vertragen, bei denen Kontraindikationen bestehen oder die Kortikosteroide generell ablehnen.

Sweet-Syndrom

Das – wie Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum und die neutrophile ekkrine Hidradenitis zu den neu-

trophilen Dermatosen gerechnete – Sweet-Syndrom weist eine zu diesen Entitäten überlappende Pathophysiologie, bestehend aus einer autoinflammatorischen Komponente mit überwiegend neutrophilem Infiltrat, auf [233]. Klinisch ist das Sweet-Syndrom durch Fieber, Neutrophilie und erythematöse Hautläsionen gekennzeichnet [234]. Papeln, Knötchen und Plaques sind oft asymmetrisch verteilt und gemeinsam im Gesicht, am Hals und den oberen Extremitäten lokalisiert [235]. Die betroffenen Stellen zeigen histologisch ein charakteristisches diffuses neutrophiles Infiltrat in der oberen Dermis [235]. Das Sweet-Syndrom tritt in 3 klinischen Situationen auf: klassisch (idiopathisch), malignitätsbedingt und medikamenteninduziert [236]. Die klassische Variante betrifft fast immer Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren und hat eine hohe Rezidivrate [236]. Lymphozyten, im Speziellen T-Helfer-Zellen vom Typ 1 (Th1), scheint eine wichtige Rolle beim Auftreten des klassischen Phänotyps innezuwohnen, da diese Zellpopulation für die Aktivierung und Lokalisierung der Neutrophilen verantwortlich ist [237]. Das wird durch erhöhte Serumspiegel von Th1-Zytokinen (IL-1 α , IL-1 β , IL-2 und IFN- γ) an Patienten mit Sweet-Syndrom belegt und durch das klinische Ansprechen auf Colchicin untermauert, das an mehreren Stellen in die Zellfunktion, -teilung und -migration, Signaltransduktion, Genexpression und den Zelltransport von Leukozyten eingreift (vgl. Abb. 4; [237, 238]).

Suehisa und Tagami waren 1981 die ersten, die über die Wirksamkeit von Colchicin beim Sweet-Syndrom bei einem 29-jährigen Mann berichteten [239]. Im Jahr 1983 folgte ein weiterer Fallbericht im *British Journal of Dermatology* über 3 weitere Patienten [240]. Seitdem wurden mehrere Fallberichte und größere, zumeist retrospektive Studien veröffentlicht, die ein rasches Ansprechen auf 2- bis 3-mal täglich 0,5 mg Colchicin sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie des Sweet-Syndroms demonstrieren [241–249]. Fieber, Hautläsionen, Arthralgien und Leukozytose normalisierten sich nach kurzer Zeit bei einer mittleren Behandlungsdauer von 2 Wochen [241–249].

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, im Besonderen Typ-2-Diabetes (T2D), ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [250]. Für Erwachsene mit Diabetes dokumentiert die Framingham-Studie eine Prävalenz von 75–85% für Bluthochdruck, 70–80% für erhöhtes LDL-C und 60–70% für Fettleibigkeit [251]. Das „tödliche Quartett“ aus Insulinresistenz, atherogener Dyslipidämie, bauchbetonter Adipositas und Bluthochdruck hat unter dem Namen metabolisches Syndrom Eingang in die wissenschaftliche Literatur gefunden [252]. Ein gemeinsamer Nenner der 4 Krankheitsbilder ist ein chronisches, geringgradiges Entzündungsgeschehen („silent inflammation“) [253].

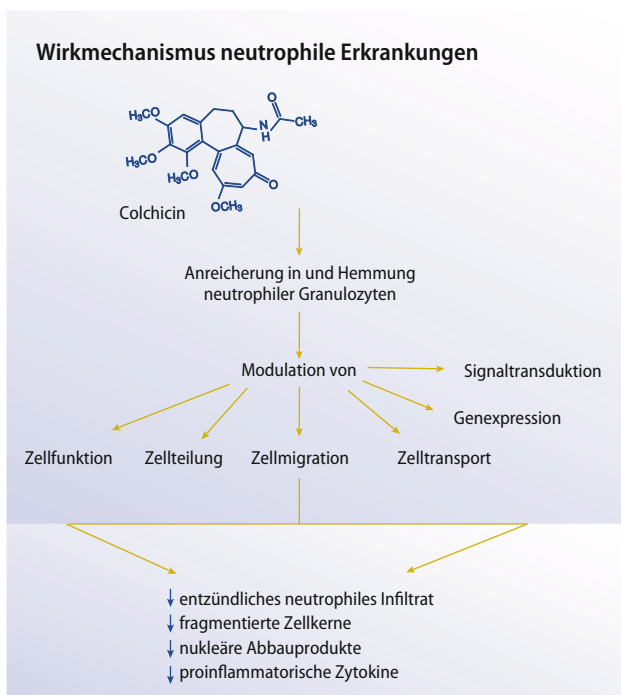


Abb. 4 Wirkungsmechanismus bei neutrophilen Erkrankungen. Colchicin wird im Körper reichlich von Leukozyten aufgenommen. Auf diese Weise moduliert es nachhaltig zahlreiche zelluläre Funktionen wie die Genexpression, Signaltransduktion, Zellteilung und Migration. Colchicin greift damit ganz am Beginn der pathophysiologischen Signalkaskade neutrophiler Erkrankungen ein

Tab. 9 Evidenzbasierter Einsatz von Colchicin. Etablierte und mögliche zukünftige Indikationsgebiete von Colchicin

Hohe Evidenz für Nutzen. In Leitlinien empfohlen	Moderate/geringe Evidenz für Nutzen. Keine Empfehlung in Leitlinien	Hinweise auf Nutzen. Könnte künftig eine Rolle spielen
Gicht	Akutes Koronarsyndrom	Herzinsuffizienz
Familiäres Mittelmeerfieber	Vorhofflimmern	Restenosen nach PCI
Akute/rezidivierende Perikarditis	Schlaganfall	Typ-2-Diabetes
Dressler-Syndrom	Chronisch kutane Vasculitis	–
Chronische KHK	Sweet-Syndrom	–
Morbus Behçet	Neutrophile Erkrankungen	–

Wissenschaftler sind überzeugt, dass lokale Entzündungen in der Gefäßwand eine entscheidende Funktion beim Fortschreiten der Atherosklerose und dem Aufbrechen instabiler Plaques einnehmen [254]. Beschädigte vaskuläre Endothelzellen werden aktiviert und steigern die Bildung und Freisetzung von Adhäsionsmolekülen, die ihrerseits zirkulierende Leukozyten anlocken, die sich der Oberfläche anhaften und in die innerste Gefäßschicht wandern [107]. Migrierte Leukozyten differenzieren sodann zu Makrophagen, nehmen oxidiertes LDL über den Scavenger-Rezeptor auf und sezernieren entzündliche Zytokine [107]. Hinweise, wonach die beschriebenen Mechanismen Atherosklerose, Plaquestabilisierung und

Thrombosen begünstigen, machen Leukozyten zu einem potenziellen therapeutischen Ziel, um Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen [107]. Colchicin reichert sich in Leukozyten an und unterdrückt deren Aktivierung, indem es den Aufbau von Mikrotubuli im Zytoskelett inhibiert [102]. Die Hemmung umfasst auch das NLRP3-Inflammasom, was Colchicin zu einem aussichtsreichen Kandidaten zur Behandlung von mit vaskulären Entzündungsreaktionen vermittelten Krankheitsbildern macht [42, 255].

In LoDoCo2 senkte niedrig dosiertes Colchicin (0,5 mg/Tag) das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit chronischer KHK, was in der Zulassung von Colchicin für diese Indikation durch die FDA mündete [122, 134]. Eine jüngere Analyse konzentrierte sich auf die Wirksamkeit von Colchicin bei Patienten mit KHK und Diabetes (18,2 % der LoDoCo2-Studienpopulation) und versuchte herauszufinden, ob Colchicin die Entwicklung eines neu auftretenden T2D verzögert [256]. Für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, spontaner Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder durch Ischämie verursachte Revaskularisation gab es keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Diabetes [256]. Die Inzidenz für einen neu auftretenden T2D lag bei 1,5 % im Colchicin- und 2,2 % im Placeboarm – ein vorbeugender Effekt, der in größeren prospektiven Studien bestätigt werden muss [256]. Rezente aus der COLCOT-Studie entnommene Daten von 959 Patienten mit T2D, die niedrig dosiertes Colchicin innerhalb von 30 Tagen nach einem ACS erhalten hatten, zeigen, dass Colchicin die Rate an kardiovaskulären Ereignissen gegenüber Placebo signifikant reduziert (8,7 % vs. 13,1 %) [10].

Die Primärprävention mit Colchicin wird gerade in COLCOT-T2D untersucht (NCT05633810). Eine japanische Phase-2-Studie setzt einen Schritt weiter vorher an und eruiert die optimale Colchicin-Dosis bei Patienten mit KHK und T2D in Bezug auf den inflammatorischen Marker hsCRP [257]. Die Ergebnisse der Studie werden für das Protokoll einer künftigen Phase-3-Studie herangezogen, deren primärer Endpunkt die KHK-Reduktion ist [257]. Erste Ergebnisse der Canadian Study of Arterial Inflammation in Patients With Diabetes and Vascular Events: Evaluation of Colchicine (CADENCE; NCT04181996) werden für 2025 erwartet [258]. Hauptziel von CADENCE besteht darin, die Wirkung von Colchicin bei Patienten mit T2D oder Prädiabetes, mit einem kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis (ACS, Schlaganfall oder TIA), auf Gefäßentzündungen der Halsschlagadern und aufsteigenden Aorta zu bewerten [258]. Die Effektivität der Colchicin-Therapie wird mittels PET-CT quantifiziert [258].

Zusammenfassung und Ausblick

Colchicin ist ein natürlicher pflanzlicher Inhaltsstoff der Herbstzeitlosen und eines der ältesten Arzneimittel, das immer noch verwendet und umfassend

erforscht wird. Seinen einzigartigen Wirkungsmechanismus macht man sich bei unzähligen Krankheitsbildern zunutze, die eine entzündlich-neutrophile Komponente aufweisen (vgl. Tab. 9). Randomisiert kontrollierte Studien konnten zuletzt eindrücklich die Wirkung und gute Verträglichkeit von niedrig dosiertem Colchicin bei kardiovaskulären Erkrankungen darlegen, und das unabhängig von einer bestehenden Statin- und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie. Colchicin füllt damit eine therapeutische Lücke, ohne den Blutdruck, das Blutungsrisiko oder den Herzrhythmus zu beeinflussen. In den nächsten Jahren werden COLCOT-T2D, CLEAR SYNERGY, CASPER, CADENCE und CHANCE-3 weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Colchicin bei kardiovaskulären Risikopatienten liefern.

Interessenkonflikt R. Lunzer, G. Delle-Karth, M. Zeitlinger, M. Prager und L. Pracher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatur

- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of Autoinflammation. Basel: Springer International Publishing AG; 2019.
- Bayes-Genis A, Adler Y, de Luna AB, Imazio M. Colchicine in Pericarditis. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1706–9.
- Nerlekar N, Beale A, Harper RW. Colchicine—a short history of an ancient drug. *Med J Aust*. 2014;201(11):687–8.
- Graham W, Roberts JB. Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1953;12(1):16–9.
- Eigsti OJ, Dustin P Jr. Colchicine in Agriculture, Medicine, Biology and Chemistry. Ames: Iowa State College Press; 1955.
- Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954;13(3):190–200.
- Malkinson FD. Colchicine. New uses of an old, old drug. *Arch Dermatol*. 1982;118(7):453–7.
- Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Raisakis K, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1817–25.
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745–60.
- Roubille F, Bouabdallaoui N, Kouz S, Waters DD, Diaz R, Maggioni AP, et al. Low-Dose Colchicine in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Myocardial Infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Diabetes Care*. 2024;47(3):467–70.
- Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(10):874–83.
- Chappey ON, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattani D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(4):360–7.
- Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*. 2007;12(8):927–41.
- Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(4):351–4.
- Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol*. 1994;21(4):710–3.
- SmPC. Colctab. 2022. https://aspreghister.basg.gov.at/document/servlet?action=show&zulnr=141381&type=DO_TC_FACH_INFO. Zugegriffen: 11. Nov. 2024.
- Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1540–4.
- The Rheumatologist. FDA Enforcement Against Injectable Colchicine. 2008. <https://www.the-rheumatologist.org/article/fda-enforcement-against-injectable-colchicine>. Zugegriffen: 11. Nov. 2024.
- Vrachatis DA, Papathanasiou KA, Giotaki SG, Iliodromitis KE, Papaioannou TG, Stefanini GG, et al. Repurposing colchicine's journey in view of drug-to-drug interactions. *A review. Toxicol Rep*. 2021;8:1389–93.
- Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology*. 2024;63(4):936–44.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2226–37.
- Sautner J. Diagnosis and management of gout in Austria. Survey of current practice considering the EULAR recommendations. *Z Rheumatol*. 2014;73(9):836–42.
- Huang R, Duan J, Huang W, Cheng Y, Zhu B, Li F. Inhibition of CYP1A1 Alleviates Colchicine-Induced Hepatotoxicity. *Toxins*. 2024;16(1):35.
- Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology*. 2009;48(2):ii9–ii14.
- Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048–52.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–62.
- Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3S):S11–S6.
- Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843–55.
- Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svärd A, Jacobsson LTH, Dehlin M. Comorbidity in gout at the time of first diagnosis:

- sex differences that may have implications for dosing of urate lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):108.
30. Fisher MC, Rai SK, Lu N, Zhang Y, Choi HK. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1289–94.
 31. Kuo CE, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200–1.
 32. Ferguson LD, Molenberghs G, Verbeke G, Rahimi K, Rao S, McInnes IB, et al. Gout and incidence of 12 cardiovascular diseases: a case-control study including 152 663 individuals with gout and 709 981 matched controls. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(3):e156–e67.
 33. Kiltz U, Alten R, Fleck M, Krüger K, Manger B, Müller-Ladner U, et al. Full version of the S2e guidelines on gouty arthritis: Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh). *Z Rheumatol*. 2016;75(2):11–60.
 34. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42.
 35. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res*. 2020;72(6):744–60.
 36. Hisatome I, Hamada T, Mizuta E, Ohtahara A, Kuwabara M, Ogino K, et al. Comparison of Recommendations Made by Committee Members with and without Financial Conflict of Interest on Japanese Guideline of Treatment of Hyperuricemia and Gout, Third Edition. *JMAJ*. 2023;6(4):523–6.
 37. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology*. 2017;56(7):1056–9.
 38. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*. 2018;57(1):i4–i11.
 39. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–41.
 40. McCarty DJ. Urate crystals, inflammation, and colchicine. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):S20–S4.
 41. Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(6):605–8.
 42. Leung YY, Hui YLL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341–50.
 43. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol*. 1992;19(4):600–3.
 44. Marques-da-Silva C, Chaves MM, Castro NG, Coutinho-Silva R, Guimaraes MZ. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*. 2011;163(5):912–26.
 45. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1060–8.
 46. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2429–32.
 47. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonal PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–61.
 48. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–8.
 49. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonal P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.
 50. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):489–96.
 51. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica*. 2014;57(3):97–104.
 52. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117–24.
 53. Portincasa P. Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare. *Curr Med Chem*. 2016;23(1):60–86.
 54. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95(10):3223–31.
 55. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis—phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003;16(3):431–4.
 56. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–51.
 57. Vandecandelaere A, Martin SR, Engelborghs Y. Response of microtubules to the addition of colchicine and tubulin-colchicine: evaluation of models for the interaction of drugs with microtubules. *Biochem J*. 1997;323(Pt 1):189–96.
 58. Ding AH, Porteu F, Sanchez E, Nathan CF. Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *J Exp Med*. 1990;171(3):715–27.
 59. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994–1002.
 60. Roberge CJ, Gaudry M, Gilbert C, Malawista SE, de Médicis R, Lussier A, et al. Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystal. *J Leukoc Biol*. 1996;59(6):864–71.
 61. Peters-Golden M, McNish RW, Davis JA, Blackwood RA, Brock TG. Colchicine inhibits arachidonate release and 5-lipoxygenase action in alveolar macrophages. *Am J Physiol*. 1996;271(6 Pt 1):L1004–L1013.
 62. Payá M, Terencio MC, Ferrándiz ML, Alcaraz MJ. Involvement of secretory phospholipase A2 activity in the zymosan rat air pouch model of inflammation. *Br J Pharmacol*. 1996;117(8):1773–9.
 63. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3183–8.
 64. Embryotox. Colchicin. 2024. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/colchicin>. Zugriff: 11. Nov. 2024.

65. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
66. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934–7.
67. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932–4.
68. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(4):241–6.
69. Shrateh ON, Thalji M, Jobran AWM, Brakat AM, Attia AM, Abunejma FM. Genotype Mutations in Palestinian Children with Familial Mediterranean Fever: Clinical Profile, and Response to Colchicine Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2023;34(3):332–41.
70. Adler Y, Charron PT. 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2873–4.
71. Gauer RL, Guess JM. Cardiovascular Disease: Inflammatory and Infectious Heart Conditions. *FP Essent*. 2024;536:29–45.
72. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale G, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*. 2011;123(10):1092–7.
73. Caforio AL, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010;96(10):779–84.
74. Del Pinto R, Ferri C. Recurrent pericarditis is less scary: the new therapeutic solutions. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(E):E83–E6.
75. Bonaventura A, Montecucco F. Inflammation and pericarditis: Are neutrophils actors behind the scenes? *J Cell Physiol*. 2019;234(5):5390–8.
76. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906–12.
77. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 Inflammasome in Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):157.
78. Bonaventura A, Vecchié A, Mauro AG, Brucato AL, Imazio M, Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med*. 2021;63(3):249–60.
79. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137–50.
80. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112(13):2012–6.
81. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggiolini S, Beqaraj F, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522–8.
82. Sambola A, Roca Luque I, Mercé J, Alguersuari J, Francisco-Pascual J, García-Dorado D, et al. Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis: A Randomized Multicenter Open-label Study. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(9):709–16.
83. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1987–91.
84. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409–14.
85. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9936):2232–7.
86. Alabed S, Cabello JB, Irving GJ, Qintar M, Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD10652.
87. Collini V, Andreis A, De Biasio M, De Martino M, Isola M, Croatto N, et al. Efficacy of colchicine in addition to anakinra in patients with recurrent pericarditis. *Open Heart*. 2024;11(1):e2599.
88. Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, et al. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1525–9.
89. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425.
90. Imazio M, Trinchero R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):17–26.
91. Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):193–201.
92. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48–2648a–2648d.
93. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med*. 1990;116(1):116–20.
94. Pappritz K, Lin J, El-Shafeey M, Fechner H, Kühl U, Alogna A, et al. Colchicine prevents disease progression in viral myocarditis via modulating the NLRP3 inflammasome in the cardiosplenic axis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):925–41.
95. Collini V, De Martino M, Andreis A, De Biasio M, Gaspard F, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of myopericarditis. *Heart*. 2024;110(10):735–9.
96. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
97. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012;487(7407):325–9.
98. Andreis A, Imazio M, De Ferrari GM. Colchicine for the treatment of cardiovascular diseases: old drug, new targets. *J Cardiovasc Med*. 2021;22(1):1–8.
99. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17–28.
100. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the manage-

- ment of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–367.
101. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77.
 102. Imazio M, Andreis A, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020;106(20):1555–60.
 103. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2894–900.
 104. Shu J, Ren N, Du JB, Zhang M, Cong HL, Huang TG. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41(3):149–54.
 105. Higazi M, Abdeen S, Abu-Fanne R, Heyman SN, Masarwy A, Bdeir K, et al. Opposing effects of HNP1 (α -defensin-1) on plasma cholesterol and atherogenesis. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e231582.
 106. Abu-Fanne R, Stepanova V, Litvinov RI, Abdeen S, Bdeir K, Higazi M, et al. Neutrophil α -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood*. 2019;133(5):481–93.
 107. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–26.
 108. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1002–6.
 109. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199–204.
 110. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20–8.
 111. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175–82.
 112. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Silvis MJM, Cornel JH, Mosterd A. Targeting residual inflammatory risk in coronary disease: to catch a monkey by its tail. *Neth Heart J*. 2022;30(1):25–37.
 113. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262–71.
 114. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(2):9–14.
 115. Mitsis A, Kyriakou M, Sokratous S, Karmioti G, Drakomathoulakis M, Myrianthefs M, et al. Exploring the Landscape of Anti-Inflammatory Trials: A Comprehensive Review of Strategies for Targeting Inflammation in Acute Myocardial Infarction. *Biomedicines*. 2024;12(3):701.
 116. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–31.
 117. Zhou H, Khan D, Hussain SM, Gerdes N, Hagenbeck C, Rana M, et al. Colchicine prevents oxidative stress-induced endothelial cell senescence via blocking NF- κ B and MAPKs: implications in vascular diseases. *J Inflamm*. 2023;20(1):41.
 118. Meyer-Lindemann U, Mauersberger C, Schmidt AC, Moggio A, Hinterdobler J, Li X, et al. Colchicine Impacts Leukocyte Trafficking in Atherosclerosis and Reduces Vascular Inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:898690.
 119. Fiolet ATL, Silvis MJM, Opstal TSJ, Bax WA, van der Horst FAL, Mosterd A, et al. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e237665.
 120. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 2):305–16.
 121. Madanchi M, Young M, Tersalvi G, Cioffi MG, Attinger-Toller A, Cuculi F, et al. The impact of colchicine on patients with acute and chronic coronary artery disease. *Eur J Intern Med*. 2024;125:1–9.
 122. SmPC. Lodoco. 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215727s000lbl.pdf. Zugegriffen: 11. Nov. 2024.
 123. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415–537.
 124. Di Fusco SA, Imazio M, Rizzello V, Gatto L, Spinelli A, Aquilani S, et al. ANMCO Position paper: Colchicine as a therapeutic agent in coronary syndromes. *G Ital Cardiol*. 2023;24(8):665–74.
 125. Robinson PC, Terkeltaub R, Pillinger MH, Shah B, Karalis V, Karatza E, et al. Consensus Statement Regarding the Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Colchicine in Gout and Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2022;135(1):32–8.
 126. Kofler T, Kurmann R, Lehnick D, Cioffi GM, Chandran S, Attinger-Toller A, et al. Colchicine in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e21198.
 127. Marquis-Gravel G, Goodman SG, Anderson TJ, Bell AD, Bewick D, Cox J, et al. Colchicine for Prevention of Atherothrombotic Events in Patients With Coronary Artery Disease: Review and Practical Approach for Clinicians. *Can J Cardiol*. 2021;37(11):1837–45.
 128. Abrantes AM, Nogueira-Garcia B, Alves M, Teixeira Passos D, Brito D, Pinto FJ, et al. Low-Dose Colchicine in Coronary Artery Disease—Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Rep*. 2021;3(8):457–64.
 129. Bytçi I, Bajraktari G, Penson PE, Henein MY, Banach M. Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1520–8.
 130. Li Y, Zhang Y, Lu J, Yin Y, Xie J, Xu B. Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy. *J Cell Mol Med*. 2021;25(17):8087–94.
 131. Sethuramalingam S, Maiti R, Hota D, Srinivasan A. Effect of Colchicine in Reducing Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Risk in Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Am J Ther*. 2023;30(3):e197–e208.
 132. D’Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1531–42.
 133. de Asmundis C, Marcon L, Pannone L, Rocca DDG, Lakki-reddy D, Beaver TM, et al. Pericarditis prophylactic therapy

- after sinus node-sparing hybrid ablation for inappropriate sinus tachycardia/postural orthostatic sinus tachycardia. *Heart Rhythm O2*. 2024;5(2):137–44.
134. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TJS, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–47.
 135. Nidorf M, Thompson PL. 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*. 2007;99(6):805–7.
 136. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneek L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1458–64.
 137. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404–10.
 138. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):88–94.
 139. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132(15):1395–403.
 140. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–505.
 141. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092–9.
 142. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD, et al. Effects of Acute Colchicine Administration Prior to Percutaneous Coronary Intervention: COLCHICINE-PCI Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e8717.
 143. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890–900.
 144. Tong DC, Bloom JE, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: Two-Year Follow-Up of the Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021;144(19):1584–6.
 145. Nogić J, Mehta O, Tong D, Brown AJ, Layland J. Colchicine in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2023;12(1):171–81.
 146. Akrami M, Izadpanah P, Bazrafshan M, Hatamipour U, Nouraein N, Drissi HB, et al. Effects of colchicine on major adverse cardiac events in next 6-month period after acute coronary syndrome occurrence; a randomized placebo-control trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):583.
 147. Huet F, Mariano-Goulart D, Aguilhon S, Delbaere Q, Lacampagne A, Fauconnier J, et al. Colchicine to prevent sympathetic denervation after acute myocardial infarction: the COLD-MI trial. *Eur Heart J*. 2024;45(9):725–7.
 148. Lee SY, Jeong YH, Yun KH, Cho JY, Gorog DA, Angiolillo DJ, et al. P2Y12 Inhibitor Monotherapy Combined With Colchicine Following PCI in ACS Patients: The MACT Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(15):1845–55.
 149. Yu M, Zhu ZF, Yang F, Yuan YF, Liao SD, Liu ML, et al. Different Anti-inflammatory Drugs on High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;83(3):234–42.
 150. Mewton N, Roubille F, Bresson D, Prieur C, Boulet C, Bochaton T, et al. Effect of Colchicine on Myocardial Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859–69.
 151. Boulet C, Viscogliosi S, Bresson D, Leboube S, Bochaton T, El-Jonhy N, et al. Colchicine in acute myocardial infarction: cardiovascular events at 1-year follow up. *Open Heart*. 2024;11(1):e2474.
 152. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
 153. Baman JR, Passman RS. Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2021;325(21):2218.
 154. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006–10.
 155. Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, et al. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1249–54.
 156. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886–91.
 157. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542–8.
 158. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1530–5.
 159. Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and Inflammatory Mechanisms and Targeted Therapy in Atrial Fibrillation: An Update. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(6):523–9.
 160. Yao C, Veleva T, Scott LJ, Cao S, Li L, Chen G, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(20):2227–42.
 161. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. *Circulation*. 2022;145(1):61–78.
 162. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2019;21(1):7–8.
 163. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):793–801.
 164. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720–9.

165. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):742–8.
166. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290–5.
167. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016–23.
168. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of Atrial Fibrillation in Open Heart Surgery Patients: END-AF Trial. *Am Heart J*. 2016;178:102–7.
169. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JC, Fabris CC, Desengrini D, Jardim Mda S, et al. Colchicine to Reduce Atrial Fibrillation in the Postoperative Period of Myocardial Revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):4–9.
170. Shvartz V, Le T, Enginoev S, Sokolskaya M, Ispiryan A, Shvartz E, et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):363.
171. Rivera FB, Whoy CS, Aparece JP, Jariyatamkitti S, Mamas MA. Efficacy and Safety of Colchicine for the Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation Among Patients Undergoing Major Cardiothoracic Surgery: A Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;83(3):265–70.
172. Devereux S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790–6.
173. Devereux S, Giannopoulos G, Efremidis M, Kossyvakis C, Katsivas A, Panagopoulou V, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620–8.
174. Egami Y, Nishino M, Shutta R, Makino N, Tanouchi J. Relation Between Colchicine and Epicardial Adipose Tissue Volume Surrounding Left Atrium in Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation. *Circulation*. 2015;132s(3).
175. Tarsitano MG, Pandozzi C, Muscogiuri G, Sironi S, Pujia A, Lenzi A, et al. Epicardial Adipose Tissue: A Novel Potential Imaging Marker of Comorbidities Caused by Chronic Inflammation. *Nutrients*. 2022;14(14):2926.
176. Benz AP, Amit G, Connolly SJ, Singh J, Acosta-Vélez JG, Conen D, et al. Colchicine to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024;17(1):e1238.
177. Bessissow A, Agzarian J, Shargall Y, Srinathan S, Neary J, Tandon V, et al. Colchicine for Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation in patients undergoing lung resection surgery: a pilot randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):945–51.
178. Conen D, Wang KM, Popova E, Chan MTV, Landoni G, Cata JP, et al. 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. *Lancet*. 2023;402(10413):1627–35.
179. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
180. Jugdutt BI. Aging and heart failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly. *Heart Fail Rev*. 2010;15(5):401–5.
181. BMSGPK. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. 2020. https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:ef1ec0fd-01a7-4047-9828-42ce906a2239/Bericht_HKE_2020_20_21_Mit_Titelbild.pdf. Zugegriffen: 11. Nov. 2024.
182. Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. *Pathophysiology*. 2018;25(4):277–84.
183. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016;119(1):159–76.
184. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrandt P, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9608):228–36.
185. Devereux S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):131–7.
186. DEGAM. S3-Leitlinie Schlaganfall. 2020. https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-011_S3_Schlaganfall_2023-05.pdf. Zugegriffen: 11. Nov. 2024.
187. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418.
188. Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, et al. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2022;56(10):1159–73.
189. Silimon N, Drop B, Clénin L, Nedeltchev K, Kahles T, Tarnutzer AA, et al. Ischaemic stroke despite antiplatelet therapy: Causes and outcomes. *Eur Stroke J*. 2023;8(3):692–702.
190. Tarkin JM, Joshi FR, Rudd JH. PET imaging of inflammation in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(8):443–57.
191. Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, Barraclough JY, Cellermaier DS, Bursill C, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci*. 2016;130(14):1237–46.
192. Khandkar C, Vaidya K, Patel S. Colchicine for Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019;41(3):582–590.e3.
193. Yilmaz E, Akay KH. The Efficacy of Colchicine on Carotid Intima-Media Thickness: A Prospective Comparative Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105580.
194. Yuan B, Meng X, Wang A, Niu S, Xie X, Jing J, et al. Effect of different doses of colchicine on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack: A pilot randomized controlled trial. *Eur J Pharm Sci*. 2022;178:106288.
195. Liu CH, Lin YS, Sung PS, Wei YC, Chang TY, Lee TH, et al. Colchicine Use and Risks of Stroke Recurrence in Acute Non-Cardiogenic Ischemic Stroke Patients: A Population-Based Cohort Study. *J Pers Med*. 2021;11(9):935.
196. Al-Atta A, Kuzemczak M, Alkhalil M. Colchicine for the prevention of ischemic stroke: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Brain Circ*. 2021;7(3):187–93.
197. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-

- Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(24):e11245.
198. Goh CXY, Tan YK, Tan CH, Leow AST, Ho JSY, Tan NHW, et al. The use of colchicine as an anti-inflammatory agent for stroke prevention in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(1):183–90.
 199. Akl E, Sahami N, Labos C, Genest J, Zgheib A, Piazza N, et al. Meta-Analysis of Randomized Trials: Efficacy and Safety of Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Interv Cardiol.* 2024;2024:8646351.
 200. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, Walsh C, Purroy F, Barber M, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2024;404(10448):125–33.
 201. Wang Y, Li J, Johnston SC, Hankey GJ, Easton JD, Meng X, et al. Colchicine in High-risk Patients with Acute Minor-to-moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE-3): Rationale and design of a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Int J Stroke.* 2023;18(7):873–8.
 202. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165.
 203. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1150–E62.
 204. Lee MS, Banka G. In-stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin.* 2016;5(2):211–20.
 205. Le Feuvre C, Bonan R, Lespérance J, Gosselin G, Joyal M, Crépeau J. Predictive factors of restenosis after multivesSEL percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1994;73(12):840–4.
 206. Agostoni P, Valgimigli M, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Garcia Garcia HM, Anselmi M, et al. Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusions: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2006;151(3):682–9.
 207. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315–23.
 208. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221–31.
 209. Giustino G, Colombo A, Camaj A, Yasumura K, Mehran R, Stone GW, et al. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(4):348–72.
 210. Almagor M, et al. *Am Heart J.* 2003;145(2):248–53.
 211. Herrmann J, Lennon RJ, Barsness GW, Sandhu GS, Gulati R, Best PJ, et al. High sensitivity C-reactive protein and outcomes following percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):783–90.
 212. Shah B, Baber U, Pocock SJ, Krucoff MW, Ariti C, Gibson CM, et al. White Blood Cell Count and Major Adverse Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: Insights From the PARIS Study (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients Registry). *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):e4981.
 213. O’Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM, Kuhnlein DL, Ligon RW, Hartzler GO. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1597–600.
 214. Freed M, Safian RD, O’Neill WW, Safian M, Jones D, Grines CL. Combination of lovastatin, enalapril, and colchicine does not prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1995;76(16):1185–8.
 215. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1679–85.
 216. Giannopoulos G, Angelidis C, Kouritas VK, Dedeilias P, Filippatos G, Cleman MW, et al. Usefulness of colchicine to reduce perioperative myocardial damage in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1376–81.
 217. Cole J, Htun N, Lew R, Freilich M, Quinn S, Layland J. Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention: The COPE-PCI Pilot Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(5):e9992.
 218. Shah B, Smilowitz NR, Xia Y, Feit F, Katz SD, Zhong J, et al. Major Adverse Cardiovascular Events After Colchicine Administration Before Percutaneous Coronary Intervention: Follow-Up of the Colchicine-PCI Trial. *Am J Cardiol.* 2023;204:26–8.
 219. Correa-Sadouet C, Rodríguez-Granillo AM, Gallardo C, Mieres J, Fontana L, Curotto MV, et al. Randomized comparison between bare-metal stent plus colchicine versus drug-eluting stent alone in prevention of clinical adverse events after percutaneous coronary intervention. *Future Cardiol.* 2021;17(4):539–47.
 220. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet’s disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):567–75.
 221. Nieto IG, Alabau JLC. Immunopathogenesis of Behçet Disease. *Curr Rheumatol Rev.* 2020;16(1):12–20.
 222. Emmi G, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D. Behçet’s syndrome. *Lancet.* 2024;403(10431):1093–108.
 223. Wang Z, Zu X, Xiong S, Mao R, Qiu Y, Chen B, et al. The Role of Colchicine in Different Clinical Phenotypes of Behçet Disease. *Clin Ther.* 2023;45(2):162–76.
 224. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, Ozyazgan Y, Pazarlı H, Tüzün Y, et al. A double blind study of colchicine in Behçet’s disease. *Haematologica.* 1980;65(3):399–402.
 225. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet’s syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686–92.
 226. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet’s disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):542–9.
 227. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808–18.
 228. Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(1):46–52.
 229. Morita TCAB, Trés GFS, Criado RFJ, Sotto MN, Criado PR. Update on vasculitis: an overview and dermatological clues for clinical and histopathological diagnosis—part I. *An Bras Dermatol.* 2020;95(3):355–71.
 230. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):831–41.

231. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(2 Pt 1):193–200.
232. Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Gallardo F, Peyrí J. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995;131(12):1399–402.
233. Heath MS, Ortega-Loayza AG. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:414.
234. Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:34.
235. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(5):369–78.
236. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, Duvic M. New Practical Aspects of Sweet Syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):301–18.
237. Giasuddin AS, El-Orfi AH, Ziu MM, El-Barnawi NY. Sweet's syndrome: is the pathogenesis mediated by helper T cell type 1 cytokines? *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(6):940–3.
238. Robinson KP, Chan JJ. Colchicine in dermatology: A review. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):278–85.
239. Suehisa S, Tagami H. Treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) with colchicine. *Br J Dermatol.* 1981;105(4):483.
240. Suehisa S, Tagami H, Inoue F, Matsumoto K, Yoshikuni K. Colchicine in the treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Br J Dermatol.* 1983;108(1):99–101.
241. Pouchot J, Bourgeois-Droin C, Vinceneu P, Barge J, Brun P, Granier F, et al. Sweet's syndrome and mediastinal lymphadenopathy due to sarcoidosis: three cases of a new association. *Arch Dermatol.* 1993;129(8):1062–4.
242. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(3):234–40.
243. Boudghene-Stambouli O, Merad-Boudia A. Dermatose aigue febrile neutrophilique. Aspect clinique, evolutif et thérapeutique. A propos de 55 observations. *Nouv Dermatol.* 1996;15:702–6.
244. Bourke JF, Keohane S, Long CC, Kemmett D, Davies M, Zaki I, et al. Sweet's syndrome and malignancy in the U.K. *Br J Dermatol.* 1997;137(4):609–13.
245. Maillard H, Leclech C, Peria P, Avenel-Audran M, Verret JL. Colchicine for Sweet's syndrome. A study of 20 cases. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):565–6.
246. Ritter S, George R, Serwatka LM, Elston DM. Long-term suppression of chronic Sweet's syndrome with colchicine. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):323–4.
247. Masmoudi A, Chaaben H, Hamdouni K, Boudaya S, Bouasida S, Turki H, et al. Sweet syndrome: retrospective study of 54 cases. *Presse Med.* 2007;36(3 Pt 1):419–24.
248. Neoh CY, Tan AW, Ng SK. Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):480–5.
249. Chiewchanvit S, Jamjanya S, Rattanathamthee T, Mahanupab P, Tovananabutra N, Chuamanochan M. Bullous Sweet syndrome in a patient with acute myeloid leukemia treated with midostaurin: Rapid response to acitretin and colchicine—A case report. *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15171.
250. Jansen S, de Borst GJ, Hinchliffe R, Teraa M. Peripheral Artery Disease: Underappreciated Impact and Residual Cardiovascular Risk Despite Revascularization. *Clin Ther.* 2023;45(11):1019–22.
251. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;120(3):212–20.
252. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786.
253. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(5):228–32.
254. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685–95.
255. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013;14(5):454–60.
256. Mohammadnia N, Los J, Opstal TSJ, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Mosterd A, et al. Colchicine and diabetes in patients with chronic coronary artery disease: insights from the LoDoCo2 randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1244529.
257. Miwa Y, Mutoh A, Morimoto T, Ikehara Y, Yasu T, Koba S, et al. Effects of Low-Dose Colchicine on Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Coronary Artery Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Enhanced Inflammatory Response Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2, Dose-Finding Study. *Biomed Hub.* 2022;7(3):156–64.
258. Nidorf SM, Layland J, Robinson PC, Patel S, Psaltis PJ, Thompson PL. Emerging evidence for the use of colchicine for secondary prevention of coronary heart disease. *Med J Aust.* 2022;216(8):385–7.
259. Opstal TSJ, Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Mosterd A, Box WA, et al. Drivers of mortality in patients with chronic coronary disease in the low-dose colchicine 2 trial. *Int J Cardiol.* 2023;372:1–5.
260. Chen PY, Tseng CC, Lee YT, Yip HT, Chang R, Wei JC. Association between colchicine use and the risk of dementia among patients with gout: A nationwide retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2024;27(5):e15162.
261. Nidorf SM, Ben-Chetrit E, Ridker PM. Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety. *Eur Heart J.* 2024;45(18):1596–601.
262. Mohanty S, Mohanty P, Kessler D, Gianni C, Baho KK, Morris T, et al. Impact of Colchicine Monotherapy on the Risk of Acute Pericarditis Following Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(7 Pt 2):1051–9.
263. Ahmed AS, Miller J, Foreman J, Golden K, Shah A, Field J, et al. Prophylactic Colchicine After Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: The PAPERS Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(7 Pt 2):1060–6.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.