

Colchicin in der Rezidivprophylaxe bei kleinen bis mittelschweren akuten Schlaganfällen [CME]

Zusammenfassung

Frühere Studien haben Hinweise ergeben für günstige Effekte einer Therapie mit dem antiinflammatorisch wirksamen Colchicin hinsichtlich weiterer kardiovaskulärer Ereignisse nach akutem Myokardinfarkt. Bei Patienten nach akutem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke mit hohem Rezidivrisiko und einem „high sensitivity“ C-reaktiven Protein ≥ 2 mg/l konnten in der randomisierten, plazebokontrollierten CHANCE-3-Studie aus China (mit 0,5 mg/d Colchicin über 90 Tage) die sehr frühen Schlaganfall-Rezidive (≤ 90 Tage) nicht vermindert werden. Auch in der ähnlich konzipierten CONVINC-Studie bei Patienten mit nicht-kardioembolischem Schlaganfall und gleicher Dosis Colchicin über bis zu 4 Jahren ergab sich hinsichtlich Rezidiven statistisch kein Vorteil. Beide Studien zeigten im Vergleich zu Plazebo oder Standardtherapie aber auch keine Hinweise auf bedeutsame Probleme bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit unter Langzeit-Therapie.

Das Potenzial dieses preisgünstigen und weltweit verfügbaren Arzneistoffs in der wichtigen Indikation Schlaganfall und Arteriosklerose sollte weiter untersucht werden, besonders hinsichtlich bestimmter Subgruppen, die von Colchicin profitieren könnten. Die Ergebnisse von drei laufenden größeren Studien werden zur Klärung des Stellenwerts von Colchicin in dieser Indikation mit Spannung erwartet.

Schlaganfälle werden nach ihrer Pathogenese in fünf Subtypen differenziert (TOAST-Klassifikation;^[1]):

1. Arteriosklerose der großen Arterien;
2. Kardioembolie;
3. Verschluss kleiner Gefäße;
4. Schlaganfall mit ungewöhnlicher anderer, definierter Ätiologie (z.B. Dissektionen, fibromuskuläre Dysplasie, Vaskulitis u.a.;
5. Schlaganfall unbestimmter Ätiologie (ESUS = **E**mbolic **S**troke of **U**ndetermined **S**ource).

Etwa 25% der Patienten mit akutem ischämischem Insult sind im Verlauf von einem Rezidiv betroffen, häufig innerhalb des ersten Jahres; 5-10% erleiden bereits in den ersten 3 Monaten einen erneuten Schlaganfall^[2]. In der Pathogenese von Arteriosklerose spielen Entzündungsprozesse eine bedeutende Rolle, vermutlich auch bei der zerebralen Mikroangiopathie („Small vessel disease“,^[3] ^[4]).

Über das Konzept einer antiinflammatorischen Therapie mit Colchicin (C.) haben wir im Zusammenhang mit KHK, Peri/Myokarditis, Schlaganfall und Gicht bereits berichtet^[5]. In zwei großen Studien hatte der frühe Einsatz von C. beim akuten Myokardinfarkt und bei stabiler KHK signifikante, aber nur geringe Vorteile gezeigt^[6],^[7]. Allerdings standen den positiven Ergebnissen Hinweise für eine etwas höhere Sterblichkeit durch nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen gegenüber. In einer Metaanalyse von 6 randomisierten plazebokontrollierten Studien mit 10.866 Patienten war die Inzidenz von Schlaganfällen bei < 65jährigen Patienten mit KHK unter Therapie mit C. halbiert (0,43 vs. 0,91%), bei älteren jedoch nicht^[8].

In weiteren Studien waren Schlaganfall-Rezidive häufiger, wenn das „high sensitivity“ C-reaktive Protein (hsCRP) 24 Std. nach dem Ereignis > 2 mg/l betragen hatte^[9],^[10]; diese Assoziation bestand nach > 72 Std. nicht mehr^[11].

Ob und in welchem Ausmaß eine Behandlung mit C. einen Einfluss auf die Rezidivrate von Patienten mit akutem, nicht kardioembolischem Insult und erhöhtem hsCRP hat, wurde jetzt in zwei Industrie-unabhängigen Studien untersucht: in der unter dem Akronym CHANCE-3 laufenden Studie aus China^[12] zu frühen Rezidiven in den ersten 3 Monaten nach Schlaganfall und der wenig später im Lancet erschienenen europäischen CONVINC-Studie zur Langzeit-Therapie mit C. bis zu 4 Jahren^[13]; s. Tab. 1). Beide Studien wurden mit öffentlichen Mitteln finanziert. Interessenkonflikte wurden von allen Autoren verneint.

CHANCE-3-Studie^[12]: *Studiendesign:* Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie wurde an 244 Zentren in China durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten > 40 Jahre mit akutem kleinen bis mittelschweren Schlaganfall (Score von < 5 nach den Kriterien der National Institutes of Health Stroke Scale = NIHSS;^[14]), wobei höhere Werte auf einer Skala von 0 bis 42 einen schwereren Schlaganfall abbilden; oder sie hatten eine transitorische ischämische Attacke (TIA) mit einem Score von > 4 auf der ABCD2-Skala, die das Schlaganfall-Risiko nach Alter, Blutdruck, klinischen Kriterien und Dauer der Symptome einstuft. Alle Patienten mussten ein hsCRP von mindestens 2 mg/l und die Studienmedikation innerhalb der ersten 24 Std. nach Beginn der Symptome eingenommen haben. Patienten mit Verdacht auf kardioembolischen Insult (Vorhofflimmern, Herzklappen-Prothese), Infektionen sowie entzündlicher Darmerkrankung, hämatologischer, Leber- oder Nierenerkrankung waren ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert in 0,5 mg C. zweimal täglich oder Plazebo an Tag 1 bis 3, gefolgt von einmal täglich 0,5 mg C. oder Plazebo an Tag 4 bis 90. Primärer Endpunkt war die Rate ischämischer oder hämorrhagischer Insulte bis 90 Tage nach Einschluss. Der sekundäre Endpunkt war entweder eine Kombination aus 1. Schlaganfall, TIA, Herzinfarkt und Tod aus kardiovaskulärer Ursache oder 2. Schlaganfall resp. TIA allein sowie ein modifizierter Rankin-Score > 1 bei einer Einstufung der Schwere der Symptome auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod). Primärer Sicherheits-Endpunkt war jedes schwerere unerwünschte Ereignis während der 90 Tage.

Ergebnisse: Von August 2022 bis April 2023 wurden 14.449 Patienten mit ischämischem Insult oder TIA in 244 Zentren gescreent und 8.343 eingeschlossen (58%). 4.176 erhielten C. und 4.167 Plazebo. Das mediane Alter betrug 66 Jahre, 38% waren Frauen. Beide Kollektive unterschieden sich nicht im BMI

(25 kg/m²) oder in Komorbiditäten (Hypertonie 76%, Diabetes 32%, Hyperlipidämie 33%, Myokardinfarkt 1,5%). Der mittlere Blutdruck lag bei Dreiviertel der Patienten bei 150/88 mm Hg unter antihypertensiver Therapie, das hsCRP bei median 4,8 mg/l. 7.411 Patienten (89%) hatten einen ischämischen Schlaganfall, 932 (11%) eine TIA. Das Zeitfenster vom Beginn der Symptome bis zur Randomisierung betrug median 14,6 Std. Zu knapp 5% der Studienpatienten ging in beiden Armen im Studienverlauf der Kontakt verloren. Die Analyse erfolgte nach „intention-to-treat“.

Der kombinierte primäre Endpunkt (neuer ischämischer oder hämorrhagischer Insult nach 90 Tagen) wurde bei 264 Patienten (6,3%) unter C. und bei 270 (6,5%) unter Plazebo erreicht (Hazard Ratio = HR: 0,98; 95%-Konfidenzintervall = KI: 0,83-1,16; p = 0,79). Von einem ischämischen Insult waren 6,8% unter C. resp. 7% unter Plazebo betroffen, von einem vaskulären Ereignis (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herz-Kreislauf-Stillstand, Tod durch Gefäßverschluss) 7,1% (298 Patienten) unter C. und 7,4% (309 Patienten) unter Plazebo (HR: 0,96; KI: 0,82-1,13; p = 0,64). Der NIHSS-Score für Schlaganfall (Median 2) und der ABCD2-Score für TIA (Median 5) unterschieden sich in beiden Armen nicht. Bei 36% wurde eine arterielle intrakranielle Gefäßstenose nachgewiesen. Knapp 13% hatten eine intravenöse Thrombolyse erhalten, 0,4% eine Thrombektomie.

Bei knapp 22% waren unerwünschte Ereignisse in beiden Kollektiven aufgetreten, am häufigsten gastrointestinale Beschwerden. Auch schwere unerwünschte Ereignisse waren gleich häufig (s. Tab. 1), darunter 34 Todesfälle (0,8%) unter C. und 45 (1,1%) unter Plazebo. Die Autoren merken selbstkritisch an, dass sie das hsCRP im Verlauf nicht erneut gemessen haben.

CONVINCE-Studie ^[13]: *Studiendesign*: Die prospektive, offene, randomisierte Studie wurde an 144 Kliniken in Deutschland resp. 12 weiteren europäischen Ländern sowie in Kanada durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 40 Jahre mit kleinem bis mittelschwerem, nicht-kardioembolischem Schlaganfall (Rankin-Score ≤ 3) oder Hochrisiko-TIA mit einem ABCD2-Score ≥ 4 oder einer Stenose der hirnversorgenden Arterien von $> 50\%$. Patienten mit Vorhofflimmern, arterieller Dissektion, entzündlicher, Leber- und Nierenerkrankung waren auch in dieser Studie ausgeschlossen.

Nach 1:1-Randomisierung wurden die Teilnehmer offen, entweder mit leitliniengerechter Standardtherapie (ST) plus 0,5 mg/d C. oder mit ST ohne Plazebo behandelt. Die Studienmedikation wurde 72 Std. bis max. 28 Tage nach den ersten Symptomen begonnen. Die Autoren geben Budget-Gründe dafür an, die Studie nicht plazebokontrolliert durchgeführt zu haben. Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines der folgenden Ereignisse: erstes Rezidiv eines nicht-tödlichen oder tödlichen Schlaganfalls, Myokardinfarkt, Herz-Kreislauf-Stillstand oder einer stationären Aufnahme über 24 Std. wegen instabiler Angina pectoris oder Tod durch einen akuten Gefäßverschluss innerhalb von 6 Monaten. Die Index-Ereignisse wurden durch unabhängige Experten verblindet beurteilt. Zu den sekundären Endpunkten zählten Lebensqualität und kognitive Fähigkeiten. Diese wurden nach dem EQ-5D resp. „Montreal Cognitive Assessment“-Test beurteilt. Eine Nachkontrolle erfolgte nach 28 und 90 Tagen sowie alle 6 Monate als geplante Visite. Das hsCRP wurde zu Beginn, nach 28 Tagen und dann in jährlichen Intervallen kontrolliert.

Ergebnisse: Zwischen 2016 und 2022 wurden mit Pandemie-bedingten, kurzen Unterbrechungen 3.154 Patienten randomisiert und zuletzt (2024) 3.144 ausgewertet. Das mittlere Alter bei Studienbeginn betrug 66 Jahre, 30% waren Frauen. 88% hatten einen Schlaganfall (mittlerer NIHSS Score 1,65) und 12% eine TIA (ABCD2-Score 5 unter C., 4 unter ST). Bei 9% war eine KHK bekannt, bei 22% eine A. Carotis-Stenose. Insgesamt nahmen 98% Thrombozytenaggregationshemmer und 94% Statine als Standardtherapie nach Schlaganfall ein. Es hatten 1.569 C. und 1.575 ausschließlich die ST erhalten. 5,5% hatten eine Thrombektomie und 16% eine Lysetherapie unter C. vs. 14% unter Plazebo erhalten. Die Teilnehmer wurden im Mittel über 34 Monate nachverfolgt.

Der primäre kombinierte Endpunkt trat bei 153 Patienten (9,8%) unter C. und bei 185 (11,7%) unter ST ein (s. Tab. 1; Inzidenz-Rate = IR: 3,32 vs. 3,92/100 Personen-Jahre; nicht signifikant). Der sekundäre Endpunkt (kardiovaskuläre Ereignisse einzeln) trat bei 147 Patienten (9,4%) unter C. und bei 177 (11,2%) unter ST auf (IR: 3,20 vs. 3,77/100 Personen-Jahre; HR: 0,85; KI: 0,68-1,05), mit 108 (6,9%) ischämischen Schlaganfällen unter C. und 136 (8,6%) unter ST (HR: 0,80, KI: 0,62-1,03). Todesfälle ereigneten sich bei 1% (C.) resp. 1,1% (ST).

Die CRP-Werte lagen zu Beginn bei 86% der Patienten vor, sowie bei 81% nach 28 Tagen, 63% nach einem Jahr, 40% nach 2 Jahren, 26% nach 3 Jahren und bei 17% nach 4 Jahren. Nach 4 Wochen war das Ausgangs-CRP von median 3 mg/l in beiden Kollektiven gesunken, unter C. signifikant stärker ($p = 0,0007$); das galt auch für die Folgejahre (relative Reduktion von ca. 20% nach 3 Jahren im Vergleich zur ST). Die Ergebnisse waren in allen definierten Subgruppen (Alter, Geschlecht, auslösendes Ereignis, Zeit bis zur Randomisierung, Hypertonie, Diabetes, Raucher, vorhandene Carotis-Stenose) ähnlich. Bei Patienten mit KHK war der Vorteil unter C. größer (HR: 0,57; KI: 0,35-0,94) als bei denen ohne KHK (HR: 0,95; KI: 0,75-1,21), aber ohne statistische Signifikanz.

Insgesamt wurden 2.211 schwere unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wie stationärer Aufenthalt, Behinderung oder Tod, davon 1.096 unter C. und 1.115 unter ST. Auch Infektionen, Blutungen und Malignome waren unter C. nicht häufiger als unter ST. Erwartungsgemäß war unter C. die Inzidenz von Gicht geringer und gastrointestinale Beschwerden häufiger: Diarrhö 12% vs. 2%. Hautausschlag, Juckreiz oder Alopezie trat bei 1,8% vs. 0,6% auf.

Diskussion: Zwei Kommentatoren der CONVINC-Studie ^[15] weisen darauf hin, dass unter C. zwar numerisch weniger Endpunkt-Ereignisse aufgetreten waren, der Unterschied nach „intention-to-treat“ aber nicht signifikant war. Die Ergebnisse bestätigen den Trend früherer Studien: weniger Schlaganfallrezidive unter C. bei Patienten mit KHK und eine stärkere Wirksamkeit bei vorbestehender Arteriosklerose ^[6], ^[7], ^[8]; das spiegelte sich in niedrigeren CRP-Werten im Verlauf der Langzeit-Therapie mit C. wider.

Weil die Studie, bedingt durch die SARS-CoV-2-Pandemie, vorzeitig beendet wurde, habe sie an statistischer „Power“ eingebüßt. Zudem sei die Rate der Herzinfarkte und Schlaganfälle während der Pandemie allgemein erhöht gewesen ^[16], was die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Auch können die Ergebnisse der CHANCE-3- bzw. CONVINC-Studie nicht ohne weiteres auf andere ethnische Gruppen übertragen werden; überdies waren Frauen in beiden Studien unterrepräsentiert. Das Konzept sollte deshalb in weiteren Studien überprüft werden mit dem Ziel, Subgruppen herauszufiltern, die von

dieser zusätzlichen antientzündlichen Behandlung profitieren könnten.

Literatur

1. Adams, H.P., et al. (TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment): Stroke 1993, 24, 35. ([Link zur Quelle](#))
2. Pan, Y., et al. (CHANCE-2 = Ticagrelor or Clopidogrel with Aspirin in High-risk patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events II): JAMA Neurol. 2022, 79, 739. ([Link zur Quelle](#))
3. Zietz, A., et al.: Int. J. Stroke 2024, 19, 379. ([Link zur Quelle](#))
4. Fiolet, A.T.L., et al.: Eur. Heart J. 2021, 42, 2765. ([Link zur Quelle](#))
5. AMB 2021, 55, 59. AMB 2013, 47, 81. AMB 2016, 50, 44. ([Link zur Quelle](#))
6. Bouabdallaoui, N., et al. (COLCOT = COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial): Eur. Heart J. 2020, 41, 4092. ([Link zur Quelle](#))
7. AMB 2020, 54, 21. AMB 2020, 54, 82. ([Link zur Quelle](#))
8. Ma, Z., et al.: Front. Cardiovasc. Med. 2022, 9, 947959. ([Link zur Quelle](#))
9. Li, J., et al. (CHANCE = Clopidogrel in High-risk patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events): Stroke 2016, 47, 2025. ([Link zur Quelle](#))
10. Li, J., et al.: J. Clin. Med. 2023, 12, 1676. ([Link zur Quelle](#))
11. Wang, Y., et al.: J. Am. Heart Assoc. 2022, 11, e025464. ([Link zur Quelle](#))
12. Li, J., et al. (CHANCE-3 = Colchicine in high-risk patients with acute minor-to-moderate ischemic stroke or transient ischemic attack): BMJ 2024, 385, e079061. ([Link zur Quelle](#))
13. Kelly, P., et al. (CONVINCE = COLchicine for prevention of Vascular Inflammation in Non-Cardio Embolic stroke): Lancet 2024, 404, 125. ([Link zur Quelle](#))
14. Lyden, P., et al. (NINDS TPA Stroke = National Institute of Neurologic Disorders and Stroke Tissue-type Plasminogen Activator Stroke): Stroke 1994, 25, 2220. ([Link zur Quelle](#))
15. Katsanos, A.H., und Shoamanesh, A.: Lancet 2024, 404, 96. ([Link zur Quelle](#))
16. Modin, D., et al.: Circulation 2020, 142, 2080. ([Link zur Quelle](#))