



# Colchicine als secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen

### Referentie

d'Entremont MA, Poorthuis MH, Fiolet AT, et al. Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials. Eur Heart J 2025;46:2564-75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf210

### Duiding

Noa Lapiere, étudiante en médecine, faculté de médecine, Université de Liège. Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Wat is het effect van colchicine als secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte?

## Achtergrond

Atherosclerose is een chronische inflammatoire arteriële aandoening die verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van ischemische hart- en vaatziekten, een van de belangrijkste doodsoorzaken in westerse landen (1). Eerder duidde Minerva reeds verschillende studies over dit onderwerp (2,3). De aanbevelingen die in 2021 door de European Society of Cardiology (ESC) zijn gepubliceerd, pleiten voor een multidisciplinaire aanpak, waarbij levensstijl- en dieetmaatregelen worden gecombineerd met een medicamenteuze behandeling, afhankelijk van de noodzaak om verschillende risicofactoren, zoals dyslipidemie of hypertensie, aan te pakken (4). Een recente meta-analyse evalueerde het effect van colchicine voor de secundaire preventie van atherosclerotische cardiovasculaire gebeurtenissen (5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials en ClinicalTrials.gov
- gepubliceerd tot en met 16 juni 2024
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
  - gerandomiseerde studies die het gebruik van colchicine vergelijken met het niet-gebruik van colchicine
  - behandelingsduur van 90 dagen of langer
  - beschikbare gegevens over werkzaamheid en veiligheid
- exclusiecriteria:
  - niet-gepubliceerde gegevens
  - observationele studies, narratieve overzichten, editoriaalen, casusreeksen en duplicaten

- in totaal includeerde men 9 gerandomiseerde studies die allemaal na 2013 gepubliceerd werden (6-15).

#### Bestudeerde populatie

- 30 659 patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of beroerte, met een mediane leeftijd tussen 58 en 67 jaar, waarvan het aandeel vrouwen varieerde van 11,1% tot 37,6%; 15 255 deelnemers kregen colchicine en 15 404 werden opgenomen in een controlegroep

#### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: 3-punts **MACE (Major Adverse Cardiovascular Event of ernstige cardiovasculaire ongewenste gebeurtenis)**: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte
- secundaire uitkomstmaten:
  - 4-punts MACE: 3-punts MACE + coronaire revascularisatie
  - afzonderlijke elementen van de samengestelde uitkomstmaten
  - ziekenhuisopname wegens gastro-intestinale gebeurtenis of pneumonie, nieuw gediagnosticeerde kanker, niet-cardiovasculair overlijden
- subgroepanalyses op basis van leeftijd (<70 versus ≥70 jaar), geslacht, diabetes, behandeling met statines, type gebeurtenis (coronaire versus cerebrovasculaire)
- intent-to-treatanalyse
- fixed-effects-model met **inverse variance weighted average methode**

#### Resultaten

- het gebruik van colchicine ging gepaard met een statistisch significante daling van 3-punts en 4-punts MACE, myocardinfarct en coronaire revascularisatie (zie tabel 1)
- het gebruik van colchicine ging gepaard met meer hospitalisaties wegens een gastro-intestinale gebeurtenis (zie tabel 2).

**Tabel 1.** Verschil tussen het gebruik van colchicine en een controlegroep voor de samengestelde uitkomstmaten en de afzonderlijke elementen van de samengestelde uitkomstmaten .

Uitkomstmaat	RR (95% BI)	Colchicine versus controle	P	I <sup>2</sup> (%)	Aantal studies
<b>3-punts MACE</b>	0,88 [van 0,81 tot 0,95]	935/15079 versus 1067/15064	0,002	39,7	7
<b>4-punts MACE</b>	0,94 [van 0,74 tot 0,89]	826/10903 versus 1020/10897	< 0,001	70,3	6
<b>Cardiovasculaire mortaliteit</b>	0,94 [van 0,78 tot 1,13]	205/15191 versus 221/15174	0,5	0	8
<b>Myocardinfarct</b>	0,84 [van 0,73 tot 0,97]	332/15079 versus 396/15064	0,016	0	7
<b>CVA</b>	0,90 [van 0,8 tot 1,02]	463/15079 versus 518/15064	0,09	46	7
<b>Sterfgeval oorzaak</b> <b>andere</b>	0,97 [van 0,85 tot 1,11]	396/15191 versus 405/15174	0,66	25,4	8

<b>Ischemisch CVA</b>	0,89 [van 0,78 tot 1,00]	430/15079 versus 490/15064	0,06	41,5	7
<b>Coronaire revascularisatie</b>	0,83 [van 0,74 tot 0,94]	489/11079 versus 587/11071	0,002	20,6	8

**Tabel 2.** Verschil tussen het gebruik van colchicine en een controlegroep voor de secundaire uitkomstmaten over veiligheid.

<b>Uitkomstmaat</b>	<b>RR (95% BI)</b>	<b>Colchicine versus controle</b>	<b>P</b>	<b>I<sup>2</sup> (%)</b>	<b>Aantal studies</b>
<b>Hospitalisatie wegens gastro-intestinale gebeurtenis</b>	1,35 [van 1,10 tot 1,66]	220/10585 versus 162/10614	0,004	65,3	5
<b>Hospitalisatie wegens pneumonie</b>	0,99 [van 0,76 tot 1,30]	109/7057 versus 106/7080	0,04	64,3	4
<b>Nieuw gediagnosticeerde kanker</b>	0,98 [van 0,84 tot 1,13]	347/10585 versus 356/10614	0,9	0	5
<b>Niet-cardiovasculaire sterfgevallen</b>	1,02 [van 0,83 tot 1,25]	191/15079 versus 185/15064	0,09	45,5	7

### **Besluit van de auteurs**

Bij patiënten met een coronaire gebeurtenis of een beroerte in de voorgeschiedenis deed het gebruik van colchicine het risico van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en beroerte dalen met 12%.

### **Financiering van de studie**

Niet gespecificeerd.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Sommige auteurs melden financiële of institutionele banden die potentiële belangenconflicten kunnen vormen.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review met meta-analyses onderzocht het nut van colchicine voor de secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. De rapportering gebeurde volgens de PRISMA-aanbevelingen (6). Drie onderzoekers gebruikten verschillende databanken om bruikbare gerandomiseerde studies te identificeren (7-15). De stappen voor de selectie van publicaties, de evaluatie van de methodologie en de extractie van gegevens zijn door drie auteurs onafhankelijk van elkaar uitgevoerd met behulp van conventionele methoden. Meningsverschillen werden opgelost door middel van consensus. Hierdoor is het risico van selectiebias laag wat de betrouwbaarheid van de resultaten verhoogt (16). Men moet echter rekening houden met enkele beperkingen. Ten eerste

is het aantal opgenomen studies beperkt tot negen gerandomiseerde studies. Hoewel het grote aantal deelnemers (meer dan 30 000) een aanzienlijke statistische power oplevert, worden de meta-analyses gedomineerd door drie grote studies, wat de resultaten kan beïnvloeden. Ten tweede is er de aanzienlijke klinische heterogeniteit op vlak van follow-up en uitkomstmaten voor veiligheid, wat zowel de robuustheid van de resultaten als de generaliseerbaarheid beperkt. De onderzoekers voerden wel enkele subgroepanalyses uit die gelijkaardige resultaten toonden met betrekking tot leeftijd, geslacht, diagnose van diabetes en gebruik van statines als gebruikelijke zorg. Wegens een kortdurende behandeling en follow-up werd de CHANCE-3-studie in een sensitiviteitsanalyse uitgesloten, maar dat veranderde de algemene resultaten niet, behalve dat men dan wel een statistisch significante daling zag voor ischemisch CVA (8).

### **Beoordeling van de resultaten**

Het gebruik van colchicine bij patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische hart-en vaatziekten ging gepaard met een daling van 12% voor het relatieve risico van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA (3-punts MACE) vergeleken met patiënten die geen colchicine kregen in het kader van gebruikelijke zorg. Dit resultaat is tegenstrijdig met de resultaten van drie grote publicaties uit 2024 (CLEAR, CHANCE-3 en CONVINCE) die geen statistisch significant voordeel aantoonde voor het gebruik van colchicine in deze context (7-9). Ook al vind men nu wel een statistisch significant voordeel, moet er wel opgemerkt worden dat een NNT van 114 over bijna 2 jaar voor de primaire uitkomstmaat op een gering absoluut voordeel wijst. Er werd bovendien een verhoogd risico van hospitalisatie voor gastro-intestinale aandoeningen waargenomen. De vaststelling van een toename van gastro-intestinale complicaties komt overeen met eerder gepubliceerde systematische reviews en meta-analyses (10). Daarom is een gezamenlijke beslissing van medici en patiënten essentieel om de baten-risicoverhouding te beoordelen bij het voorschrijven van colchicine als secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De huidige aanbevelingen van de European Society of Cardiology (ESC) vermelden geen systematisch gebruik van colchicine voor de secundaire preventie van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. De aanbevolen behandeling is voornamelijk gebaseerd op voedings- en levensstijladvies en op medicamenteuze behandelingen gericht op de streefwaarden van bloeddruk en vetten in bloed. Dit gaat gepaard met de aanpak van intrinsieke cardiovasculaire risicofactoren zoals diabetes, en met een beperking van het trombo-embolische risico door inname van geschikte antitrombotica (4). Het gebruik van colchicine blijft momenteel beperkt tot patiënten bij wie het risico van een recidief van hart- en vaatziekten zeer hoog is ondanks maximale (verdraagbare) conventionele behandelingen.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyse toont een bescheiden effect van colchicine op de vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. Het absolute voordeel op vlak van een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA, is klein (NNT van 114 over bijna 2 jaar) en gaat gepaard met een toename van gastro-intestinale ongewenste effecten waarvoor hospitalisatie nodig is. De studie is methodologisch van goede kwaliteit, maar kent ook beperkingen, zoals het geringe aantal geïncludeerde studies, verschillende definities voor veiligheidsuitkomsten en de dominantie van enkele grote studies.

## Referenties

1. Bonnet J. Athérosclérose. EMC – Cardiologie - Angéiologie 2005;2:436-58. DOI: 10.1016/j.emcaa.2005.09.011
2. Dequiedt C, Coenen A. Hoog LDL-cholesterolgehalte en cardiovasculair risico bij ouderen. *Minerva Duiding* 15/06/2021. Duiding van Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020;396:1644-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9
3. Dequiedt C. Het nut van een intensievere controle van LDL-cholesterol die verder gaat dan de huidige aanbevelingen? *Minerva Duiding* 16/06/2023. Duiding van Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:36-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
4. Visseren FL, Mach F, Smulders IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
5. d'Entremont MA, Poorthuis MH, Fiolet AT, et al. Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials. *Eur Heart J* 2025;46:2564-75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf210
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
7. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, et al. Colchicine in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2025;392:633-42. DOI: 10.1056/NEJMc2503896
8. Li J, Meng X, Shi F-D, Jing J, Gu H-Q, Jin A, et al. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2024;385:e079061. DOI: 10.1136/bmj-2023-079061
9. Yu M, Yang Y, Dong SL, et al. Effect of colchicine on coronary plaque stability in acute coronary syndrome as assessed by optical coherence tomography: the COLOCT randomized clinical trial. *Circulation* 2024;150:981-93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069808
10. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404:125-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1
11. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
12. Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS randomized clinical trial. *Circulation* 2020;142:1890-900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771
13. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
14. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
15. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1679-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.055
16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928