

# Werkzaamheid van metformine in het voorkomen van long covid bij niet-gehospitaliseerde patiënten met overgewicht? Te bevestigen!

## Referentie

Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:1119-29. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2

## Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane belge).  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Voorkomt een vroege behandeling met metformine, ivermectine of fluvoxamine long covid bij volwassenen met overgewicht en acute covid-19 die ambulantly worden opgevolgd?

## Achtergrond

Begin 2020, bij aanvang van de covid-19-pandemie, deed de internationale wetenschappelijke gemeenschap er, parallel met de zoektocht naar een vaccin en specifieke antivirale middelen, alles aan om de werkzaamheid te beoordelen van geneesmiddelen die al op de markt waren en mogelijk interessant konden zijn om deze aandoening te behandelen (anti-inflammatoire eigenschappen, antivirale activiteit in vitro of ex vivo, enzovoort). Minerva concludeerde reeds dat er een gebrek was aan robuuste gegevens om bij milde vormen van covid-19 het gebruik van inhalatiecorticosteroïden (1,2) of aspirine (3,4) aan te bevelen. Minerva kwam ook tot het besluit dat azitromycine (5,6), colchicine (7,8) en hydroxychloroquine (9,10) niet werkzaam waren. Het is in deze context dat Amerikaanse onderzoekers de hier geduide COVID-OUT-studie uitvoerden om de werkzaamheid na te gaan van metformine, ivermectine en fluvoxamine op het beloop van covid-19 (11).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
  - volwassenen van 30-85 jaar met BMI  $\geq 25$ , niet gehospitaliseerd, met symptomatische, niet-ernstige covid-19, recent ontstaan (begin <7 dagen) en bevestigd aan de hand van een PCR-test of antigeentest
  - patiënten van 75 jaar of ouder moesten een glomerulaire filtratiesnelheid van >45 ml/min. hebben
- exclusiecriteria: mensen die al een van de studiegeneesmiddelen hadden gebruikt of die reeds een behandeling voor covid-19 met noodtoestemming van de Amerikaanse Food and Drug Administration hadden gekregen
- van januari 2021 tot januari 2022 werden in totaal 1 431 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd; ze werden na inclusie gedurende 10 maanden opgevolgd; de meerderheid was geïnfecteerd met de Delta-variant van het virus en iets meer dan de helft had ten minste één dosis SARS-CoV-2-vaccin gekregen; van de 1 126 geanalyseerde patiënten bedroeg de mediane leeftijd 45 jaar (IQR 37-54), 83% was wit en 55% was gevaccineerd tegen SARS-CoV-2; de mediane BMI was 29,8 kg/m<sup>2</sup> (IQR 27,0-34,2) en 548 (48,7%) van de 1 126 deelnemers hadden een BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.

## Onderzoeksopzet

Multicenter RCT (zes universitaire centra in verschillende Amerikaanse staten), gecontroleerd versus placebo in parallele groepen, en viervoudig geblindeerd (deelnemers, onderzoekers, zorgverleners en uitkomstbeoordelaars) voor alle deelnemers, behalve de statisticus

- opgezet volgens een 3x2-factorieel design waardoor de drie geneesmiddelen gelijktijdig bij dezelfde patiënten konden worden getest
- de deelnemers werden verdeeld in zes groepen (1:1:1:1:1) die elk twee verschillende producten kregen (metformine plus ivermectine, metformine plus fluvoxamine, metformine plus placebo, ivermectine plus placebo, fluvoxamine plus placebo, placebo plus placebo)
- interventies: metformine 1 500 mg/dag (14 dagen), ivermectine 430 µg/kg/dag (3 dagen), fluvoxamine 100 mg/dag (14 dagen)
- comparator: placebo
- patiënten werden gerekruteerd via e-mail en door advertenties op het internet of via affiches in de zes deelnemende centra; om te voldoen aan de barrièremaatregelen werd de studie uitgevoerd zonder fysiek contact, met behulp van bevestigingen via e-mail of smartphone, dagelijks gedurende de eerste maand en maandelijks gedurende de volgende negen maanden; de onderzoekers en beoordelaars moesten de antwoorden van de patiënten kunnen valideren door toegang te krijgen tot het elektronisch patiëntendossier dat door hun zorgverlener werd bijgehouden
- de resultaten werden geanalyseerd in drie parallele groepen (metformine versus placebo, ivermectine versus placebo, fluvoxamine versus placebo); gemodificeerde intention-to-treat-analyse.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met ernstige covid-19 op dag 14 van de follow-up (samengestelde uitkomstmaat: zuurstofsaturatie  $\leq 93\%$  op de thuisoximeter, spoedopname, ziekenhuisopname of overlijden)
- secundaire uitkomstmaten:
  - ernst van de symptomen tijdens de eerste 14 dagen van de follow-up
  - cumulatieve incidentie van long covid na 10 maanden follow-up.

## Resultaten

- de resultaten van de studie werden in twee fasen gepubliceerd: een eerste publicatie in 2022 over de kortetermijnincidentie van ernstige covid-19 (12) en een tweede publicatie in 2023, waarover dit artikel gaat, over de langetermijnincidentie van long covid (11)
- de resultaten van de studie toonden een statistisch significante relatieve reductie van 41% van het risico van long covid bij patiënten die werden behandeld met metformine, met een absolute reductie van 4,1%, hetgeen leidde tot een NNT van 24 patiënten die men preventief moest behandelen om te voorkomen dat één van hen long covid ontwikkelde
- de resultaten toonden geen werkzaamheid bij patiënten die werden behandeld met ivermectine of fluvoxamine

Cumulatieve incidentie van long covid na 10 maanden follow-up				
	actieve groep	placebogroep	HR (95% BI)	p
metformine	6,3% (35/564)	10,4% (58/562)	0,59 (0,39 tot 0,89)	0,012
ivermectine	7,7% (29/378)	8,1% (29/361)	0,95 (0,57 tot 1,59)	n.s.
fluvoxamine	10,1% (30/298)	7,4% (22/297)	1,36 (0,78 tot 2,34)	n.s.

HR = hazard ratio = drukt het relatieve risico uit voor tijdreeksen; 95% BI=95% betrouwbaarheidsinterval.

- de resultaten van een subgroepanalyse suggereren dat de werkzaamheid van metformine veel hoger is bij niet-gevaccineerde patiënten dan bij gevaccineerde patiënten, en dat hoe eerder metformine wordt toegediend, hoe werkzamer het middel is.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat een behandeling met metformine het optreden van long covid met 41% vermindert bij patiënten met acute covid-19 die ambulante worden behandeld. Aangezien deze behandeling ruim beschikbaar, goedkoop en bewezen veilig is, voegen de auteurs eraan toe dat het dringend noodzakelijk is dat de gezondheidsautoriteiten de nodige stappen ondernemen om het gebruik van metformine in de behandeling van covid-19 te implementeren met het oog op het voorkomen van long covid.

### **Financiering van de studie**

De studie werd gefinancierd door verschillende private stichtingen en overheidsinstellingen zoals het NIH (National Institute for Health, USA).

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben met farmabedrijven, behalve de tweede auteur die aangaf dat hij financiële steun had gekregen van verschillende bedrijven die weliswaar niet betrokken waren bij het op de markt brengen van de drie onderzochte producten

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De COVID-OUT-studie werd uitgevoerd volgens een kwalitatief uitmuntende en nauwkeurig gedocumenteerde methodologie:

- De randomisatie gebeurde aan de hand van een computerprogramma, per blok en gestratificeerd per centrum. Alle tabletten die nodig waren voor de behandeling werden geleverd in genummerde en ondoorzichtige verpakkingen, vooraf bereid in de centrale apotheek van het ziekenhuis en per expres naar de patiënt gestuurd zodat die binnen 24 uur met zijn behandeling kon beginnen.
- Viervoudige blinding van alle deelnemers (patiënten en hun zorgverleners, onderzoekers, beoordelaars), behalve de statisticus van de studie; deze blinding werd gehandhaafd tot het einde van de follow-up van de patiënten. De placebotabletten waren volkomen identiek aan die van hun respectieve actieve producten, zoals te zien is op de foto's in de bijlagen van de publicatie.
- De uitkomstmaat 'long covid' was niet opgenomen in het oorspronkelijke protocol en werd toegevoegd in de loop van de studie, namelijk in de vierde maand: het klinische concept van deze aandoening werd pas geleidelijk duidelijk in 2020, en de code U09-9 waarmee deze aandoening officieel werd erkend, werd pas in november 2021 opgenomen in de ICD-10-classificatie (13). Dit criterium werd beoordeeld op basis van vragenlijsten die vanaf de zesde maand van de follow-up maandelijks naar patiënten werden gestuurd: *"Heeft een zorgverlener u verteld dat u long covid had? Zo ja, welke zorgverlener en op welke datum?"* De beoordelende arts moest vervolgens de aanwezigheid van de diagnose en de begindatum ervan controleren in het elektronische dossier van de patiënt. Dat werd in 78% van de gevallen bijgehouden door de huisarts en in de overige gevallen door een specialist, spoedarts of kinesitherapeut. De auteurs veronderstelden heterogeniteit te wijten aan het gebrek aan precisie van de diagnose en de afwezigheid van controles op de betrouwbaarheid ervan. De definitie van long covid evolueerde immers voortdurend en verschilde in de loop van de studie van zorgverlener tot zorgverlener. Als gevolg daarvan was er aanzienlijke onzekerheid over de omvang van de geobserveerde incidentie van long covid. Dat had echter geen invloed op de resultaten over de werkzaamheid van de geteste producten in het voorkomen van long covid: er was geen reden om aan te nemen dat deze onzekerheid de actieve en controlegroepen anders zou hebben beïnvloed.
- Het studieprotocol werd gepubliceerd in het Clinical Trials-studieregister voor aanvang van de studie.

Helaas zijn er ernstige problemen met de analyse en de interpretatie van de resultaten:

- De analyse werd niet uitgevoerd volgens ITT (intention to treat): 1 431 patiënten werden gerandomiseerd in 2 groepen, met name metformine (n=718) en placebo (n=713), maar slechts 1 126 van hen vulden ten minste één vragenlijst in over het optreden van long covid en werden in de analyse van de resultaten opgenomen. Het uitvalspercentage van 21% is voornamelijk te wijten aan het feit dat de uitkomstmaat 'long covid' pas in een later stadium van de studie werd geïntroduceerd: heel wat patiënten weigerden toestemming te geven voor deze uitbreiding of verlieten de studie voordat ze de eerste vragenlijst in de zesde follow-upmaand hadden ingevuld. Hoe dan ook, een uitvalspercentage van meer dan 20% kan de resultaten ernstig vertekenen en het voordeel van randomisatie tenietdoen (14). Men kan zo immers niet langer garanderen dat de twee groepen van patiënten die werden geanalyseerd vergelijkbaar bleven op het vlak van mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van long covid. We moeten het niveau van bewijs dat uit deze studie voortvloeit bijgevolg beschouwen als dat van een niet-gerandomiseerde studie.
- De interpretatie van de resultaten is niet correct. Het betreft hier een positieve secundaire uitkomstmaat, terwijl de primaire uitkomstmaat geanalyseerd in de eerste publicatie negatief was: deze toonde geen statistisch significante vermindering van de progressie naar een ernstige vorm van de aandoening, noch voor metformine, noch voor ivermectine en fluvoxamine. In een dergelijk geval kunnen we de resultaten van de secundaire uitkomstmaat niet als voldoende betrouwbaar beschouwen en is het riskant om er definitieve conclusies uit te trekken, laat staan er een aanbeveling voor de klinische praktijk over te formuleren, zoals de auteurs wel doen. De resultaten moeten worden bevestigd door een studie die specifiek focust op deze uitkomstmaat (15-17). Door een misleidende presentatie van de resultaten werd dit probleem voor de lezer verborgen gehouden: nergens vermelden de auteurs de afwezigheid van werkzaamheid van metformine op de primaire uitkomstmaat. Integendeel, ze stellen in de discussiesectie van hun publicatie dat hun resultaten *"consistent zijn met die van de primaire uitkomstmaat, met een statistisch significante vermindering van 42% met metformine voor spoedopnames, ziekenhuisopnames en overlijden op dag 14"*. Deze bewering is onjuist en verwijst naar een secundaire analyse van een gewijzigde samengestelde uitkomstmaat, terwijl de resultaten van de oorspronkelijke primaire uitkomstmaat een statistisch niet-significante reductie van 16% lieten zien! Dit is een klassieke 'spinstrategie', zeer gebruikelijk in publicaties van RCT's met negatieve resultaten, en kan worden gezien als een beperkte vorm van fraude (18,19).

### Beoordeling van de resultaten

Indien bevestigd, zal de werkzaamheid van metformine in het voorkomen van long covid bij patiënten met obesitas of overgewicht nog onderzocht moeten worden bij patiënten die uit de studie zijn geweerd of in de studie ondervetegenwoordigd waren: jonge volwassenen (<30 jaar), niet-wit, met een alcohol- of drugsverslaving (methadonbehandeling was een exclusiecriteria) of geïnfecteerd met de huidige SARS-CoV-2-stammen. Nog belangrijker is om na te gaan of deze werkzaamheid behouden blijft in een gevaccineerde populatie, gezien de huidige context van wijdverspreide vaccinatie en in het licht van de in de subgroepanalyse gesuggereerde verminderde werkzaamheid van metformine bij gevaccineerde patiënten. Een aantal observationele studies heeft tevens de werkzaamheid van anti-SARS-CoV-2-vaccinatie gesuggereerd in het voorkomen van long covid bij patiënten met acute covid-19 ondanks vaccinatie (20). Met andere woorden, het lijkt erop dat het anti-covidvaccin, naast het primaire doel om ernstige vormen van de aandoening, ziekenhuisopname en overlijden te voorkomen, ook de nog niet gevaccineerden beschermt tegen het ontwikkelen van long covid. Het is daarom mogelijk dat de bescherming geboden door metformine wordt opgeheven door de bescherming die het vaccin biedt. Hierover loopt momenteel een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (21).

Welk vervolg moet deze studie krijgen? Het belangrijkste is om aan te tonen of metformine wel of niet moet worden aanbevolen bij deze patiënten, aangezien observationele studies opperen dat de vaccinatie op zich al een beschermend effect heeft en de subgroepanalyse suggereert dat metformine

geen extra bescherming biedt. Als dat het geval is, zou een studie bij niet-gevaccineerde patiënten zeer zinvol zijn. Valt deze positief uit, moet men er vervolgens goed over waken dat metformine niet wordt beschouwd als een alternatief voor het vaccin voor patiënten die vaccinatie weigeren! Artsen kunnen echter beter geïnformeerd zijn om de voordelen en risico's van de verschillende benaderingen met hun patiënten te bespreken.

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

Begin 2024 zijn er geen klinische praktijkrichtlijnen zoals NICE, NIH of HAS die specifiek een behandeling met metformine aanbevelen voor patiënten met obesitas of overgewicht met acute covid-19 met als doel long covid-19 te voorkomen.

## **Besluit van Minerva**

De auteurs van deze methodologisch correct uitgevoerde COVID-OUT-studie concluderen dat het gebruik van metformine bij volwassenen met obesitas of overgewicht én covid-19 werkzaam is in het voorkomen van long covid. We hebben echter sterk voorbehoud ten aanzien van de analyse en de interpretatie van de resultaten; die doen twijfel rijzen over de conclusie of maken ze voorbarig. Er is nood aan een nieuwe studie die focust op het optreden van long covid als primaire uitkomstmaat, en die gebaseerd is op een nauwkeurige en gestandaardiseerde definitie van long covid.

**Referenties** zie website.