



Geen plaats voor colchicine in de behandeling van covid-19

Referentie

Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:924-32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8

Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane Belge)

Het artikel dat we hier duiden, is de langverwachte officiële publicatie van een studie die in januari 2021 in voorpublicatie verscheen (1), destijds door de auteurs werd voorgesteld als een belangrijke doorbraak in de behandeling van covid-19 (2), en heel wat media-aandacht kreeg, ook in België (3).

De studie evalueerde de werkzaamheid van een behandeling van 1 maand met 0,5 mg colchicine per dag bij niet-gehospitaliseerde covid-19-patiënten met risico van complicaties. De deelnemers waren volwassenen (>40 jaar), hadden de diagnose van covid-19 minder dan 24 uur voor inclusie gekregen (via PCR-test of klinische verdenking op basis van met covid-19 compatibele symptomen met of zonder contact met een covid-positieve patiënt), waren niet gehospitaliseerd en hadden ten minste één risicofactor voor complicaties, zoals leeftijd (>70 jaar), diabetes, obesitas, ongecontroleerde arteriële hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 150 mmHg), chronische respiratoire/hart/coronaire insufficiëntie, dyspnoe, $t^{\circ} \geq 38,4^{\circ}$ in de laatste 2 dagen.

De studie vergeleek een behandeling met colchicine tweemaal 0,5 mg/dag tijdens de eerste 3 dagen en daarna 0,5 mg/dag gedurende 27 dagen versus placebo.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van overlijden of hospitalisatie voor covid-19. Secundaire eindpunten waren overlijden, hospitalisatie voor covid-19 en gebruik van mechanische beademing.

De resultaten toonden geen werkzaamheid van colchicine op het primaire eindpunt, maar een analyse van de subgroep van patiënten bij wie de diagnose via PCR werd bevestigd, gaf een zeer nipte statistisch significante verbetering aan op het samengestelde eindpunt. De auteurs besluiten dat, bij gebrek aan een gevalideerde orale behandeling om complicaties bij ambulante patiënten te voorkomen, colchicine gebruikt zou kunnen worden bij PCR-positieve covid-19-patiënten met risico van complicaties. De auteurs geven toe dat hun resultaten moeten worden bevestigd in verdere studies.

	colchicine n=2235	placebo n=2253	OR (met 95% BI)	p
primair eindpunt				
overlijden of hospitalisatie, n (%)	104 (4,7)	131 (5,8)	0,79 (0,61-1,03)	0,081
secondaire eindpunten				
overlijden, n (%)	5 (0,2)	9 (0,4)	0,56 (0,19-1,67)	ns
hospitalisatie, n (%)	101 (4,5)	128 (5,7)	0,79 (0,60-1,03)	ns
mechanische beademing, n (%)	11 (0,5)	21 (0,9)	0,53 (0,25-1,09)	ns

Subgroepanalyse (PCR+-patiënten)	colchicine n = 2075	placebo n = 2084	OR (met 95% BI)	p
overlijden of hospitalisatie, n (%)	96 (4,6)	126 (6,0)	0,75 (0,57-0,99)	0,042
overlijden, n (%)	5 (0,2)	9 (0,4)	0,56 (0,19-1,66)	-
hospitalisatie, n (%)	93 (4,5)	123 (5,9)	0,75 (0,57-0,99)	-

Deze multinationale (Canada, Verenigde Staten, Brazilië, Spanje, Griekenland en Zuid-Afrika) multicenterstudie is van zeer hoge methodologische kwaliteit. Ze is placebogecontroleerd,

gerandomiseerd en dubbelblind, en includeerde een groot aantal patiënten (4 506). De volgorde van toewijzing van de behandeling werd efficiënt geblindeerd voor de onderzoekers, de randomisatie gebeurde in blokken (wat naderhand bijzonder zinvol bleek voor het behoud van een vergelijkbare steekproef in de twee armen vermits de studie voortijdig werd stopgezet). Ook de biostatisticus was geblindeerd voor het type behandeling dat patiënten kregen. De analyse gebeurde op alle gerandomiseerde patiënten (gemodificeerde intention-to-treatanalyse). Om tegemoet te komen aan de gezondheidsmaatregelen inzake fysieke afstand, werd de studie uitgevoerd zonder fysiek contact met de patiënt: aanmelding via teleconsultatie, levering van geneesmiddelen thuis, beoordeling van patiënten op dag 15 en dag 30 via telefoon of video.

De interpretatie van de resultaten en het besluit zijn evenwel niet correct. De gegevens worden door de auteurs mooier voorgesteld dan ze zijn (*spin*). Bij negatieve studies is dat een zeer gebruikelijke manier van werken, waarbij de aandacht van de lezer wordt gericht op de positieve resultaten van een secundaire analyse of een secundair eindpunt (4,5). Tegenwoordig wordt dit beschouwd als een mineure vorm van fraude.

1. Men kan de resultaten van een subgroepanalyse niet gebruiken als besluit van een studie. Men kan hoogstens hypothesen formuleren die het rechtvaardigen om nieuwe studies te ondernemen bij deze specifieke groep van patiënten. De exclusie van patiënten bij wie covid-19 niet werd bevestigd via een PCR-test, kan de voordelen van de randomisatie mogelijk tenietgedaan hebben, waardoor de verschillen die ontstonden in de basiskennmerken van de patiënten in beide groepen tot vertekening van de resultaten konden leiden. Bovendien zorgen de vele analyses voor een toename van het risico om significante resultaten te vinden die louter op toeval berusten. De drempelwaarde voor statistische significantie had daarom verlaagd moeten worden tot minder dan 0,05. Deze twee valkuilen zijn bijzonder doorslaggevend in deze studie waar de werkzaamheid van colchicine op de grens van statistische significantie ligt ($p=0,042$). Het zou uiteraard beter zijn geweest om alleen PCR-bevestigde patiënten te includeren, maar de auteurs vreesden dat ze op die manier onvoldoende patiënten konden rekruteren wegens het tekort aan tests bij aanvang van de studie.

2. Men kan met de resultaten van een subgroepanalyse alleen rekening houden als dat a priori zo werd beslist en niet gebeurt op geleide van de studieresultaten (statistische spitsvondigheid). Hierover blijft twijfel bestaan: de auteurs verklaren dat de analyse vooraf werd gespecificeerd, hoewel het op *Clinical Trials* gepubliceerde protocol er geen melding van maakt. Op de studiewebsite vinden we terug dat hiertoe is besloten in november 2020, d.w.z. 8 maanden na de start van de studie en 1 maand voor afsluiting van de inclusieperiode van patiënten (2). Intussen waren er wel al twee tussentijdse analyses uitgevoerd om er zeker van te zijn dat de studie om ethische redenen (gevaar, zinloosheid of onverwachte werkzaamheid van de behandeling) niet voortijdig stopgezet moest worden. De auteurs benadrukken daarentegen dat zij niet op de hoogte waren van deze voorlopige resultaten, die alleen toegankelijk waren voor leden van de Data Safety Monitoring Board (DSMB), een extern en onafhankelijk comité.

3. De keuze van een samengesteld eindpunt voor de werkzaamheid bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten en beïnvloedde de daaruit voortvloeiende besluitvorming. Deze keuze werd hier hoofdzakelijk gemaakt om meer power te bekomen. In dat geval volstaat het immers om een kleiner aantal patiënten te includeren dan nodig zou zijn bij gebruik van afzonderlijke eindpunten. Maar een samengesteld eindpunt is pas valide als het aan ten minste drie voorwaarden voldoet (6). In deze studie voldoet men maar aan één van de drie:

- Het relatieve klinische belang van de componenten moet vergelijkbaar zijn, hetgeen hier niet het geval is: bijna alle patiënten, met uitzondering misschien van de oudsten, zouden het veel erger vinden om te sterven dan te worden gehospitaliseerd. Dat zou daarentegen wel het geval zijn geweest in het kader van een volksgezondheidsstudie: het is even belangrijk om overbevolkte ziekenhuizen te vermijden als de globale mortaliteit te reduceren.
- De resultaten van de componenten moeten in dezelfde lijn liggen als het globale resultaat. Dat is hier het geval: de resultaten voor mortaliteit en hospitalisatie geven beide een daling aan, en dat strookt met het resultaat voor het samengestelde eindpunt.

- Het globale resultaat mag in essentie niet worden gestuurd door één van de componenten, en dat is hier niet het geval: het globale resultaat wordt bijna volledig verklaard door het resultaat voor de hospitalisaties, waarvan de OR's en BI's bijna volledig congruent zijn. De werkzaamheid op vlak van mortaliteit is bij wijze van spreken ‘binnengesmokkeld’ in de globale werkzaamheid.

We moeten opmerken dat het gebrek aan robuustheid van het globale resultaat te wijten is aan contaminatie van het samengestelde eindpunt door een subjectieve component: de beslissing om een covid-19-patiënt op te nemen is bij uitstek subjectief en hangt af van de verschillende fasen van de pandemie en de variabiliteit van de middelen en klinische praktijken tussen de verschillende landen waar de studie werd uitgevoerd. Het is echter net dit subjectieve criterium dat doorslaggevend is geweest voor het globale resultaat.

4. Het voordeel van de behandeling, als die al bestaat, is bescheiden en zeer onnauwkeurig, namelijk een daling van het relatieve risico met 25% (met een 95% BI van 1% tot 43%) en een daling van het absolute risico met 1,4%, d.w.z. een NNT van 70 patiënten met een zeer breed betrouwbaarheidsinterval (95% BI van 36 tot 1 842). Dit hypothetische voordeel moet worden afgewogen tegen de zeer reële risico's van een colchicine-intoxicatie, aangezien het een substantie betreft met een zeer smalle therapeutische marge (7). De studie excludeerde patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min en stelde geen bijzondere ongewenste effecten vast, afgezien van gastro-intestinale stoornissen en diarree. Bij extensief gebruik van het product zijn weliswaar incidenten te vrezen, vooral bij ouderen en in geval van zelfmedicatie: hoewel colchicine in ons land voorschriftplichtig is, is het zonder voorschrift makkelijk te verkrijgen via heel wat websites.

5. De studie werd voortijdig stopgezet, wat het niveau van bewijs vermindert: men includeerde 75% van de oorspronkelijk voorziene 6 000 patiënten, wat leidt tot een verlies aan studiepower en bijdraagt tot de onnauwkeurigheid van de resultaten (breed betrouwbaarheidsinterval). Deze beslissing werd genomen door de auteurs zelf en niet op advies van de DSMB. Ze rechtvaardigen deze beslissing door de beperkte rekrutering in sommige centra, door logistieke en financiële beperkingen, maar ook door hun haast om de resultaten nog vóór de vaccinatiecampagne te publiceren (2).

Wat zeggen andere studies?

Zeven observationele studies toonden een daling van de mortaliteit met colchicine bij gehospitaliseerde covid-19-patiënten, maar 2 kleine RCT's (8,9) en de RECOVERY-studie (10) konden deze resultaten niet bevestigen. De hier geanalyseerde studie is de eerste die bij ambulante patiënten is verricht. Na raadpleging van de belangrijkste studieregisters blijken er momenteel ten minste 9 andere RCT's bij dit type patiënten te lopen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NIH (Verenigde Staten) raadt het gebruik van colchicine bij gehospitaliseerde covid-19-patiënten sterk af (11). Ze spreekt zich niet uit over het gebruik ervan bij ambulante patiënten, omdat er geen bewijs voor of tegen is. NICE (Verenigd Koninkrijk) neemt een soortgelijk standpunt in: geen colchicine bij gehospitaliseerde patiënten, alleen ambulante gebruik in het kader van klinische studies (12). Het BCFI is eveneens van mening dat colchicine momenteel geen plaats heeft bij niet-gehospitaliseerde covid-19-patiënten, behalve in klinische studies (13). Alleen de Griekse gezondheidsautoriteiten bevelen sinds januari 2021 het gebruik van colchicine aan bij ambulante patiënten ouder dan 60 jaar.

Besluit

Deze methodologisch goed uitgevoerde studie toont geen werkzaamheid van colchicine bij ambulante behandelde covid-19-patiënten met risico van ernstige complicaties. Ze suggereert, op basis van een mogelijk vertekende secundaire analyse met gebruik van een ongeschikt samengesteld eindpunt, hoogstens een mogelijk bescheiden en onnauwkeurige daling van het aantal hospitalisaties van personen met een door PCR bevestigde diagnose.

Referenties

1. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:924-32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
2. Site web de l'étude COLCORONA. Réponses aux questions fréquentes. Url: <https://fr.colcorona.net>
3. Colchicine: «C'est le pas le plus important qu'on ait fait dans le traitement du Covid-19 depuis le début», selon Yves Van Laethem. *Sudinfo.be* 24/01/2021.
4. Boutron I, Dutton S, Ravaut P, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 2010;303:2058-64. DOI: 10.1001/jama.2010.651
5. Wang D, Chen L, Wang L, et al. Abstracts for reports of randomised trials of COVID-19 interventions had low quality and high spin. *J Clin Epidemiol* 2021;139:107-20. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.06.027
6. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-González I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005;330:594-6. DOI: 10.1136/bmj.330.7491.594
7. Colchicine et covid-19 : savoir éviter les surdoses mortelles. *Prescrire*. Dans l'actualité 27/01/2021.
8. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019; the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
9. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effect of colchicine for moderate to severe covid-19: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open* 2021;7:e001455. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001455
10. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on colchicine, 5 March 2021. *Recovery-colchicine-statement_final_050321.pdf*. Url: recoverytrial.net
11. Colchicine. COVID-19 Treatment Guidelines. NIH.GOV 8 July 2021.
12. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE guideline [NG 191]. Published: 23 March 2021. Last updated: 4 October 2021.
13. COVID-19: colchicine blijkt ook na publicatie van de ColCORONA-studie geen behandelingsoptie. *BCFI*. Goed om te weten 28/06/2021.