



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud november 2021 volume 20 nummer 9

Duiding

- Doeltreffendheid en aanvaardbaarheid van een op cognitieve gedragstherapie gebaseerde smartphone-app voor patiënten met eetstoornissen
Justine Diehl 108
- Semaglutide, een GLP-1-analoog, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus
Jean-Paul Sculier 114

Bondig

- Geen plaats voor colchicine in de behandeling van covid-19
Baudouin Denis 118

Doeltreffendheid en aanvaardbaarheid van een op cognitieve gedragstherapie gebaseerde smartphone-app voor patiënten met eetstoornissen

Referentie

Linardon J, Shatte A, Rosato J, Fuller-Tyszkiewicz M. Efficacy of a transdiagnostic cognitive-behavioral intervention for eating disorder psychopathology delivered through a smartphone app: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2020;1-12. DOI: 10.1017/S0033291720003426

Duiding

Justine Diehl, SSR Addictologie,
Centre Hospitalier des Quatre
Villes, Sèvres

Klinische vraag

Is een wetenschappelijk onderbouwde en grondig geëvalueerde smartphone-app, gebaseerd op een transdiagnostische cognitief-gedragstherapeutische aanpak bij volwassenen met eetstoornissen doeltreffend en aanvaardbaar?

Achtergrond

Minder dan 25% van de patiënten met eetstoornissen krijgt een gepaste behandeling (1), met name cognitieve gedragstherapie (CGT), dat de belangrijkste geassocieerde gedragsymptomen met 50% kan verlichten (2). Deze situatie is voornamelijk het gevolg van factoren zoals de beperkte toegang tot een psychotherapeut (met name de wachtlijsten), de kostprijs van de sessies, de geografische beperkingen en de vooroordelen met betrekking tot het zoeken naar hulp (3). Nieuwe informatie- en communicatietechnologieën worden beschouwd als een manier om dit probleem aan te pakken, via een aantal elektronisch aangeboden interventies voor geestelijke gezondheid. In tegenstelling tot de traditionele face-to-facetherapieën, vragen e-interventies een minder grote beschikbaarheid van psychotherapeuten, en kunnen zij een groot aantal patiënten tegelijk en tegen een lagere kostprijs helpen, eventueel aangevuld met een klassieke aanpak (4).

Sommige patiënten met een eetstoornis geven trouwens de voorkeur aan dit soort e-interventies boven face-to-facetherapie (5). Als gevolg van deze evolutie, is er voor eetstoornissen een groeiend aantal e-interventies beschikbaar. Ze werden geëvalueerd in meta-analyses en tonen een bescheiden positief effect op de specifieke symptomen en het psychisch lijden van patiënten met subklinische boulimia nervosa en met een eetbuistoornis (6,7). Deze e-interventies gaan echter gepaard met een hoog uitvalpercentage (tot 50%) (8).

Als we spreken over e-interventies, dan zijn er **twee media mogelijk**: de computer of de smartphone. De meeste interventies zijn gratis (9-12). In reactie op de bevinding dat de therapeutische componenten van de meeste gratis apps voor eetstoornissen niet evidence-based zijn en onvoldoende grondig werden geëvalueerd, ontwikkelden de auteurs de Break Binge Eating-app. Deze app is evidence-based, transdiagnostisch en gebaseerd op het CGT-model voor patiënten met eetstoornissen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- de deelnemers werden tussen januari en mei 2020 gerekruteerd via het psycho-educatieve platform van de deelnemers werden tussen januari en mei 2020 gerekruteerd via het psycho-educatieve platform van de auteurs dat gewijd is aan eetstoornissen (vrij beschikbaar via <https://breakbingeeating.com/>). Dat platform trekt meer dan 25 000 bezoekers per maand, meestal ernstig symptomatische personen (80% zegt in de maand ervoor last te hebben gehad van ten minste één gedraging geassocieerd met een eetstoornis terwijl 50% klinisch significante symptomen vertoont), die voornamelijk geïnteresseerd zijn in zelfhulp (13)

- 452 personen reageerden op de uitnodiging tot studiedeelname en vulden een korte online screeningsvragenlijst voor eetstoornissen in om te bepalen of ze in aanmerking kwamen; personen die in aanmerking kwamen:
 - waren 18 jaar of ouder
 - beschikten over een smartphone
 - rapporteerden minstens één objectief teken van een eetbuistoornis in de voorbije 4 weken
- de eetbuistoornis werd gekozen als kernsymptoom om in aanmerking te komen omwille van het transversaal voorkomen in alle eetstoornissen; sommige personen die niet rechtstreeks voldeden aan de diagnostische criteria (subklinisch niveau) werden eveneens geïncludeerd; de auteurs rechtvaardigen dit door te stellen dat deze mensen gelijkaardig waren aan personen die volledig voldeden aan de diagnostische criteria
- van de 392 personen die aan het einde van de initiële evaluatie werden gerandomiseerd, werden er 197 geïncludeerd in de interventiegroep, 195 kwamen op de wachtlijst terecht.

Studieopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee armen

- de patiënten werden willekeurig gerandomiseerd in een interventiegroep die de Break Binge Eating-app gebruikte of in een controlegroep; deze zelfgestuurde app is bedoeld voor zelfrapportage; gebruikers worden aangemoedigd om de app naar eigen vermogen te gebruiken, al wordt hen wel aangeraden om de oefeningen gedurende 8 weken dagelijks uit te voeren
- patiënten in de controlegroep hadden 4 weken na randomisatie toegang tot de app; voor beide groepen werden evaluaties uitgevoerd bij aanvang van de studie (baseline), op 4 en op 8 weken
- de geïncludeerde deelnemers waren overwegend blanke vrouwen zonder diagnose van eetstoornissen of andere mentale stoornissen, die niet werden opgevolgd of behandeld voor eetstoornissen en die een voorkeur hadden voor een e-interventie: 42% van de deelnemers vertoonde symptomen van boulimia nervosa en 31% symptomen van een eetbuistoornis; de globale gemiddelde score op Eating Disorder Examination-vragenlijst met 28 items (**EDE-Q-score**) van de steekproef lag dicht bij +2 standaarddeviaties van de norm in de algemene bevolking; slechts 18 deelnemers (4%) vertoonden subklinische stoornissen
- de twee groepen waren vergelijkbaar, behalve voor de EDE-Q-subschaal die eetproblemen meet; die was significant hoger in de interventiegroep.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: globale score op de 28 items Eating Disorder Examination-vragenlijst (EDE-Q)
- secundaire eindpunten: bezorgdheden over lichaamsvorm, voedsel, voedselrestrictie, beoordeeld via de subschalen van de EDE-Q; frequentie van objectieve en subjectieve eetbuien in de voorbije maand; frequentie van compensatiegedrag (bv. opwekken van braken, gebruik van laxemiddelen, fysieke training); psychosociale gevolgen (via de 16-item Clinical Impairment Assessment), angst- en depressieve symptomen (met de Patient Health Questionnaire-4)
- aanvaardbaarheid: bevraging of de deelnemers de app zouden aanbevelen, bevraging van het ervaren nut, het ervaren engagement, de mate van tevredenheid
- de gegevens werden geanalyseerd volgens intention-to-treat
- men gebruikte Cohen's d om de effectgrootte te bepalen.

Resultaten

- post-testevaluatie (4 weken)
 - in de interventiegroep versus de controlegroep was er een significant sterkere afname van de globale EDE-Q-score, met een brede effectgrootte ($d=-0,8$)
 - er werden ook significante verschillen gevonden in het voordeel van de interventiegroep qua bezorgdheden over gewicht, lichaamsvorm, voedsel, voedselrestrictie, objectieve

- o eetbui-episodes, subjectieve eetbui-episodes, psychosociale stoornissen en angst- en depressieve symptomen
- o het compensatiegedrag was licht maar niet significant verbeterd in de interventiegroep.
- post-follow-up-evaluatie (8 weken)
 - o de globale EDE-Q-score nam tussen week 4 en 8 nog steeds verder significant af in beide groepen, in tegenstelling tot de andere beoordeelde eindpunten
 - o bij patiënten gerandomiseerd in de ‘wachtlijst’-groep (die na 4 weken toegang kregen tot de app) werden tussen week 4 en 8 significante verbeteringen vastgesteld voor alle beoordeelde criteria, behalve voor subjectieve eetbui-episodes, compensatiegedrag en depressieve symptomen
 - o in de interventiegroep was er, afgezien van een lichte verbetering in de globale EDE-Q-score (grenswaarde significant), geen significant verschil.

Samenvatting van de waargenomen resultaten

	Waargenomen effectgrootte Van baseline tot 4 weken	Waargenomen effectgrootte voor controlegroep* Tussen 4 en 8 weken
Totale EDE-Q	-0,8	-0,84
Bezorgdheid over lichaamsbouw	-0,74	-0,70
Bezorgdheid over gewicht	-0,57	-0,66
Bezorgdheid over voeding	-0,71	-0,62
Voedselbeperkingen	-0,57	-0,65
Objectieve eetbuien	-0,51	-0,37
Subjectieve eetbuien	(NS)	-0,19
Compenserende gedragingen	(NS)	-0,22
Psychosociale invaliditeit	-0,67	-0,66
Depressieve symptomen	-0,47	-0,34
Angstsymptomen	-0,46	-0,37

* Alleen de totale EDE-Q verandert significant (grenswaarde significant) tussen week 4 en 8 voor de interventiegroep, met een kleine effectgrootte (d -0,25). Legende: groen = sterke effectgrootte ($\geq 0,8$), geel = middelgroot (0,5-0,8), rood = klein ($< 0,5$).

- aanvaardbaarheid
 - o van de 153 deelnemers die de aanvaardbaarheidsvragenlijst beantwoordden (er zijn geen details over deze deelnemers beschikbaar), zou 92% de toepassing aanbevelen, waarbij module 2 (63%) en het voedseldagboek (50%) als het nuttigst werden beschouwd; het gemiddelde tevredenheidscijfer was 7,06/10 (2,35 SD) (15).

Besluit van de auteurs

De Break Binge Eating-app kan een makkelijke, toegankelijke en kosteneffectieve interventie zijn voor mensen die geen conventionele behandeling krijgen voor eetstoornissen.

Financiering van de studie

Deakin-universiteit.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De hypothetisch-deductieve benadering lijkt te zijn gerespecteerd, aangezien de hypothese a priori werd geformuleerd, evenals de covariabelen voor correctie (leeftijd, BMI, huidige behandeling,

vertrouwen en motivatie om te veranderen, angst- en depressieve stoornissen op het moment van de studie). De studie is ook vooraf geregistreerd.

De deelnemers aan de studie komen goed overeen met de doelpopulatie. Door het feit dat het gebruik van de app volledig op eigen initiatief gebeurt, heeft deze studie veel weg van een pragmatische studie met een goede extrapoleerbaarheid van de resultaten.

Van de aanvankelijke 392 geïncludeerde deelnemers voltooiden er 132 (33%) alle evaluaties. Bij de post-testevaluatie (d.w.z. na 4 weken) had de interventiegroep een hoger uitvalpercentage dan de controlegroep, maar dit werd niet teruggevonden aan het einde van de follow-up (8 weken). Deelnemers die de studie in de post-testfase voortijdig verlieten, waren significant jonger en hadden minder vaak een diploma middelbaar onderwijs. Ook deelnemers die de studie verlieten tussen week 4 en 8 waren jonger dan zij die de studie voltooiden. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat. Ontbrekende gegevens van de uitvallers werden correct verwerkt via de methode voor multiële imputaties.

De keuze van het primaire eindpunt is weloverwogen en komt overeen met een op de DSM IV gebaseerde diagnostische benadering van eetstoornissen. Deze benadering wordt in de klinische praktijk gebruikt (gevalideerd voor volwassenen en adolescenten) en identificeert ook subklinische stoornissen.

De gekozen comparator (wachlijst vooraleer de controlegroep na 4 weken toegang kreeg tot de app) is in overeenstemming met het doel van de studie. De auteurs benadrukken echter dat de door hen ontwikkelde app, in tegenstelling tot deze die beschikbaar is op de markt, stoelt op gevalideerd wetenschappelijk bewijs van CGT-interventies op afstand bij eetstoornissen.

De auteurs maken melding dat werd afgeweken van het studieprotocol, met name voor wat betreft de analysetijd na de interventie (4 weken tegenover de in het protocol vastgelegde 6 weken). De voorkeur ging naar 4 weken omdat uit studies uit 2016 bleek dat dit het interval is waarbinnen de meeste therapeutische veranderingen na een interventie worden waargenomen (16). De termijn van 8 weken was bedoeld om na te gaan of de verbeteringen die de auteurs verwachtten, na verloop van tijd gehandhaafd bleven. Ook voor de beoordeling van psychologische distress met de 4 items-schaal van de Patient Health Questionnaire in de secundaire eindpunten (ter vervanging van een andere beoordeling van welzijn) en de toevoeging van compensatiegedrag in de secundaire eindpunten werd afgeweken van het studieprotocol. Men kan dus niet concluderen tot een oorzakelijk verband omdat deze variabelen a posteriori zijn opgenomen.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie was gebaseerd op de a priori hypothese dat bij patiënten die een evidence-based app gebruiken, kernsymptomen, zoals psychopathologie, kerngedragingen (eetbuien, compensatie), cognitieve symptomen (bezorgdheden over gewicht en lichaam, voedselrestrictie), psychosociale stoornissen en psychologische distress, significant afnemen. De auteurs veronderstelden ook dat deze verbeteringen na 8 weken follow-up gehandhaafd zouden blijven.

De deelnemers waren tevreden over de app en vonden de meeste modules en oefeningen nuttig. Dat geeft aan dat de doelgroep deze interventie goed duldt en aanvaardt. De interventiegroep presteerde beter dan de controlegroep op zowel de primaire als de secundaire eindpunten, behalve op de frequentie van compensatiegedrag.

Voor de variabelen waarvoor een significant verschil bestaat, zijn de geobserveerde effectgroottes (Cohen's *d*) consistent, althans voor het primaire eindpunt. Dat wijst erop dat de app inderdaad doeltreffend is om de globale EDE-Q-score te doen dalen.

Dit suggereert dan ook dat de interventie inderdaad de kernsymptomen van eetstoornissen en daarmee samenhangende aandoeningen aanpakt. Ten slotte is het interessant op te merken dat deze positieve effecten in de loop van de studie gehandhaafd bleven, tot na 8 weken. Dat wijst op enige duurzaamheid van de effecten van de interventie.

De waargenomen effectgroottes waren vergelijkbaar met deze die in de literatuur worden gerapporteerd in gerandomiseerde vergelijkende studies van computerinterventies door een therapeut (zie achtergrond). Nochtans worden deze laatste vaak geassocieerd met grotere effecten dan eenvoudige zelfgestuurde e-interventies. Volgens de auteurs zijn er verschillende redenen waarom deze app zo goed scoorde: de inhoud van de app is sterk gebaseerd op de principes en de technieken

van een transdiagnostische benadering van CGT voor eetstoornissen, de inhoud werd grondig geëvalueerd en weerspiegelt de meest recente kennis over het onderwerp, er zijn interactieve elementen aanwezig en de app is voorzien van frequente incentives en reminders.

Het uitvalpercentage, 35% na 4 weken, was bijna verdubbeld aan het eind van de follow-up. Hoewel dit percentage lager is dan bij veel andere studies die geestelijke gezondheidsapps onder de loep nemen, is het toch de moeite om ze te bespreken. De auteurs geven 2 belangrijke redenen voor de uitval:

- de app is volledig op eigen initiatief, d.w.z. de deelnemers hoeven geen contact te hebben met de onderzoekers. Bij studies met telefonische interviews of face-to-face-interviews ligt het uitvalpercentage lager (17). Dat komt omdat studies met een verplicht contact meer gemotiveerde deelnemers aantrekken.
- er was geen vergoeding voorzien voor deelname aan deze studie, wat doorgaans wordt geassocieerd met een lagere uitval (18).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Wij hebben geen richtlijnen voor de klinische praktijk gevonden waarin het gebruik van een app wordt aanbevolen om de behandeling van patiënten met eetstoornissen te verbeteren. Er is echter veel hoop voor deze digitale aanpak (4). Bij patiënten met eetstoornissen kan men in een Engelstalige populatie via een app een lichte verbetering van de globale symptomatologie verwachten. Deze tool verdient de voorkeur als alternatieve behandelingsoptie, met name bij afwezigheid van een mogelijke conventionele behandeling (face-to-face CGT door een psychotherapeut of via teleconsultatie) of in afwachting van toegang tot een conventionele zorgvoorziening, bij zeer gemotiveerde personen zonder geassocieerde dominante angst- of depressieve symptomen.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie toont aan dat de Break Binge Eating-app mogelijk doeltreffend is om de globale algemene symptomatologie te verbeteren (attitudes en gedrag) bij eetstoornissen (en in mindere mate sommige specifieke aandachtspunten zoals overmatige bezorgdheid met lichaamsvorm, gewicht, voedsel en voedselrestricties en de psychosociale gevolgen ervan) bij personen met een eetbuistoornis, die zeer gemotiveerd zijn voor dit soort follow-up en geen beroep kunnen doen op de conventionele zorg.

De Break Binge Eating-app

De app is gebaseerd op het transdiagnostische CGT-model van Fairburn (14), dat eetbuien beschouwt als het resultaat van een onvermogen om met stemmingswisselingen en maatschappelijke druk om te gaan en die vrouwen en mannen aanzetten om een bepaalde lichaamsvorm als ‘normaal’ te vinden en hun gewicht te overschatten, waardoor ze hun toevlucht zoeken tot strenge diëten.

De app bestaat uit 4 modules die de deelnemers gedurende 30 tot 90 minuten volgen: audio-opnames (ongeveer 5 minuten per module), aanvullende links naar tekst, korte activiteiten. De 4 modules worden achtereenvolgens doorlopen (module 1 moet voltooid zijn om toegang te krijgen tot module 2, enzovoort). Deze modules worden weergegeven in volgende tabel:

module	Gecoverde topics	Gerelateerde oefeningen
Module 1 = Psycho-educatie	Wat zijn eetbuien, wat is het verschil met overmatig eten; Subjectieve vs. objectieve eetbui-episodes;	Quiz over eetbuien, woordassociatietest.

	Hoe worden eetbuïen in stand gehouden: extreme voedselrestrictie, affect-intolerantie, overschatting van gewicht en lichaamsvorm.	
Module 2 = Zelfcontrole, zelfbeoordeling van eetgewoonten	Het belang van real-time beoordeling van voedingsparameters; Hoe regelmatige en flexibele eetgewoonten aannemen.	Elektronisch voedseldagboek; Maaltijdschema; Activiteitenkalender.
Module 3 = Gezonde copingstrategieën aannemen	Vaardigheden om met moeilijke emoties om te gaan (aanvaarding en mindfulness); 4 probleemoplossende stappen via moeilijke sociale en emotionele ervaringen.	Opnames van mindfulness-meditatie; Probleemoplossingsgerichte oefeningen.
Module 4 = Een beter lichaamsbeeld opbouwen	Minder nadruk leggen op gewicht en lichaamsvorm; Een standpunt innemen tegen culturele idealen over uiterlijk; Het lichaam respecteren voor wat het is en wat het kan, eerder dan voor hoe het eruit ziet.	Eigenwaarde vergroten dankzij nieuwe hobby's. De idealen over uiterlijk bekritisieren. De functies van het lichaam waarderen.

Break Binge Eating is ontworpen als zelfgestuurde app en legt grote nadruk op zelfbeoordeling. Gebruikers worden gestimuleerd om het te gebruiken in een tempo dat hen past, al wordt hen wel aangeraden om de oefeningen elke dag te doen gedurende 8 weken.

Referenties: zie website

Semaglutide, een GLP-1-agonist, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus

Referentie

Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
DOI: 10.1056/NEJMoa2032183

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Kan men met semaglutide, een GLP-1 (glucagon-like peptide-1)-agonist, een significant gewichtsverlies bekomen (minstens 5%) in vergelijking met placebo bij patiënten met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeiten of bij patiënten met obesitas maar zonder diabetes?

Achtergrond

Obesitas is een chronische aandoening en een wereldwijd probleem op het vlak van volksgezondheid (1,2). Het kan leiden tot insulineresistentie, hoge bloeddruk en dyslipidemieën. Obesitas wordt in verband gebracht met complicaties zoals type 2-diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen en niet-alcoholische steatohepatitis, en vermindert de levensverwachting. Hoewel leefstijlveranderingen (dieet en lichaamsbeweging) de hoeksteen zijn van gewichtscontrole, is het moeilijk om gewichtsverlies op lange termijn vol te houden. Sommige klinische richtlijnen (3-5) suggereren een aanvullende medicamenteuze behandeling, vooral bij volwassenen met een body mass index (BMI) van ≥ 30 of van ≥ 27 met comorbiditeiten. Het gebruik van de beschikbare geneesmiddelen wordt echter beperkt door hun matige werkzaamheid, toxiciteit en kostprijs. Semaglutide is een GLP-1-analoog en goedgekeurd voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus bij volwassenen. In een fase 2-studie zag men dat het geneesmiddel gepaard ging met gewichtsverlies bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en obesitas. Deze bevindingen hebben geleid tot het uitvoeren van een gerandomiseerde klinische studie naar de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide versus placebo, bovenop een leefstijlinterventie met het oog op gewichtsverlies bij volwassenen met overgewicht en obesitas zonder diabetes (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- voor deze internationale door Novo Nordisk georganiseerde studie vond de rekrutering plaats op 129 locaties in 16 landen in Azië, Europa, Noord-Amerika en Zuid-Amerika
- inclusiecriteria: volwassenen (18 jaar of ouder) met een of meer onsuccesvolle dieetpogingen om gewicht te verliezen, BMI >30 of BMI >27 met een of meer al dan niet behandelde gewichtsgerelateerde comorbiditeiten (hypertensie, dyslipidemieën, obstructief slaapapneusyndroom of cardiovasculaire aandoeningen)
- exclusiecriteria: diabetes, HbA1c van 6,5% of meer, voorgeschiedenis van chronische pancreatitis of acute pancreatitis in de laatste 180 dagen, eerdere chirurgische behandeling van obesitas, gebruik van obesitasmedicatie in de laatste 90 dagen
- er werden in totaal 1 961 patiënten gerandomiseerd: voornamelijk vrouwen (74,1%) en blanke personen (75,1%), met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar; gemiddeld lichaamsgewicht bedroeg 105,3 kg, gemiddelde BMI 37,9 en gemiddelde middelomtrek 114,7 cm; 43,7% van de deelnemers had prediabetes; de meesten (75,0%) hadden ten minste één comorbiditeit.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie

- in een 2:1-verhouding tussen
 - semaglutide (2,4 mg eenmaal per week subcutaan toegediend gedurende 68 weken)
 - placebo
- na de behandelperiode van 68 weken volgde een periode van 7 weken zonder interventie
- alle deelnemers kregen om de 4 weken een individuele begeleidingssessie om hen te ondersteunen bij het volgen van een caloriearm dieet (reductie van 500 kcal per dag ten opzichte van het geschatte energieverbruik bij randomisatie) en meer lichaamsbeweging (150 minuten per week, zoals wandelen)
- in totaal werden 1 961 deelnemers gerandomiseerd: 1 306 in de semaglutidearm en 655 in de placeboarm; 94,3% heeft de studie voltooid, bij 91,2% werd het lichaamsgewicht beoordeeld op week 68 en 81,1% hield de behandeling vol.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (tweeledig): procentuele verandering in lichaamsgewicht tussen baseline en week 68 en bereiken van een reductie in lichaamsgewicht van 5% of meer tussen baseline en week 68
- secundaire uitkomstmaten:
 - bekomen van een reductie van het lichaamsgewicht met 10% of meer en 15% of meer in week 68
 - verandering tussen baseline en week 68 in middelomtrek, systolische bloeddruk, score voor fysiek functioneren (SF-36) en score voor fysiek functioneren op de “Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version”-vragenlijst (IWQOL-Lite-CT)
 - ongewenste effecten: aantal ongewenste gebeurtenissen tijdens de behandelingsperiode (de periode waarin de deelnemers een dosis semaglutide of placebo kregen) en aantal ernstige ongewenste gebeurtenissen tussen baseline en week 75
- analyse volgens intention-to-treat.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde gewichtsverandering in week 68 ten opzichte van baseline: -14,9% met 2,4 mg semaglutide versus -2,4% met placebo (verschil, -12,4%; met 95% BI van -13,4 tot -11,5; $p < 0,001$), met gewichtsreductie van 5% of meer bij respectievelijk 1 047 deelnemers (86,4%) versus 182 (31,5%)
- secundaire uitkomstmaten:
 - meer deelnemers in de semaglutidegroep bereikten een gewichtsreductie van 10% of meer (838 [69,1%] versus 69 [12,0%]), en 15% of meer (612 [50,5%] versus 28 [4,9%]) op week 68 ($p < 0,001$)
 - grotere reductie met semaglutide in middelomtrek (-13,54 cm met semaglutide tegenover -4,13 cm met placebo; verschil: -9,42 cm met 95% BI -10,30 tot -8,53 cm), BMI (-5,54 tegenover -0,92; verschil: -4,61 met 95% BI -4,96 tot -4,27), en systolische en diastolische bloeddruk op week 68
 - significante verbetering op week 68 in beoordeelde scores op fysiek functioneren ($p < 0,001$)
 - ongewenste effecten : misselijkheid en diarree waren de meest voorkomende ongewenste effecten van semaglutide; deze waren over het algemeen van voorbijgaande aard en mild tot matig van intensiteit en verbeterden in de loop van de tijd; meer deelnemers in de semaglutidegroep dan in de placebogroep staakten de behandeling vanwege gastro-intestinale gebeurtenissen (59 [4,5%] vs. 5 [0,8%]); biliaire aandoeningen (voornamelijk lithiasis) werden gemeld bij 2,6% en 1,2% van de deelnemers in respectievelijk de semaglutide- en de placebo-arm; milde acute pancreatitis (met herstel) werd gemeld bij drie deelnemers in de semaglutide-arm.

Besluit van de auteurs

Bij personen met overgewicht of met obesitas zonder diabetes mellitus was semaglutide, 2,4 mg SC eenmaal per week in combinatie met een leefstijlinterventie, geassocieerd met een duurzame en klinisch relevante reductie van het lichaamsgewicht.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het bedrijf Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs hebben meerdere belangenconflicten met de farmaceutische industrie, onder meer met de studiesponsor onder de vorm van persoonlijke honoraria ontvangen voor bijvoorbeeld lezingen of consultancy.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De studie werd methodologisch goed uitgevoerd. De deelnemers werden gerandomiseerd in een 2:1-verhouding met behulp van een webgebaseerd interactief responsstelsel.

De studie gebeurde dubbelblind met een placeboarm, waarbij alle patiënten een dieetbehandeling kregen en werden gestimuleerd tot lichaamsbeweging. Er was geen verschil in patiëntkenmerken tussen de twee groepen. Van de 1 961 gerandomiseerde patiënten voltooide er 94,1% de studie met een therapietrouw van 81,1%; 91,2% van de deelnemers werd gewogen op de evaluatiedag (week 68).

Het primaire eindpunt, namelijk gewichtsverlies, was eenvoudig te beoordelen en leidde niet tot verwarring. Dat was ook het geval voor de secundaire eindpunten, behalve voor de scores voor lichamelijk functioneren, die van nature subjectiever zijn.

De analyse voor het primaire eindpunt gebeurde volgens intention-to-treat. Het betreft een multicenterstudie op 129 locaties in 16 landen in verschillende continenten. De steekproefgrootte was berekend om 99% power te bereiken.

De ongewenste effecten werden duidelijk gerapporteerd, met beoordeling volgens standaardcriteria.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten worden duidelijk voorgesteld en kunnen gemakkelijk worden samengevat: 86% van de deelnemers die semaglutide kregen, verloren 5% of meer van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht, vergeleken met 32% van de deelnemers die alleen een placebo en dieetadvies kregen. Er waren significante verschillen in uitkomsten tussen de twee groepen. Een gewichtsverlies van ten minste 10-15% wordt aanbevolen voor mensen met obesitasgerelateerde complicaties zoals prediabetes, hypertensie of obstructief slaapapneusyndroom (3). Deze doelstelling werd in respectievelijk 70% en 12% van de gevallen behaald. In de semaglutidegroep bereikte een derde de drempel van 20% tegenover 2% in de controlegroep; deze waarden zien we ook vaak bij bariatrische chirurgie. De resultaten voor gewichtsverlies zijn beter dan deze verkregen met liraglutide, een ander GLP-1-analoog (7).

Deze studie maakt deel uit van een onderzoeksprogramma van het farmaceutisch bedrijf met semaglutide in de behandeling van obesitas zonder type 2-diabetes mellitus (8). STEP 1 is de studie die we hier duiden. STEP 2 neemt de verschillende doseringen van de agonist (2,4 mg of 1 mg SC eenmaal per week) versus placebo onder de loep. In STEP 3 wordt de behandeling versus placebo toegediend, bovenop intensieve gedragstherapie en naast een aanvankelijk 8 weken durend caloriearm dieet, gevolgd door 60 weken caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging (9). Bij in totaal 611 patiënten resulteerde semaglutide in een significante gewichtsvermindering: -16,0% versus -5,7% met placebo na 68 weken. In STEP 4 werden, na 20 weken semaglutide in een wekelijkse dosis van 2,4 mg, 803 patiënten gerandomiseerd voor een onderhoudsbehandeling met

semaglutide of placebo gedurende 48 weken (10). Bij voortzetting van het geneesmiddel bedroeg de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht tussen week 20 en week 68 -7,9% vergeleken met +6,9% bij overschakeling op placebo. STEP 5, die nog lopende is, randomiseerde patiënten in een semaglutidearm en een placeboarm voor een behandeling van twee jaar. De resultaten van sommige van deze studies zijn al beschikbaar en wijzen, wat gewichtsverlies betreft, allemaal in dezelfde richting.

We moeten echter opmerken dat alle patiënten in deze studies herhaaldelijk advies kregen over zowel dieet als lichaamsbeweging en dat deze maatregelen redelijk doeltreffend gebleken zijn om gewicht te verliezen. Dat blijkt ook hier uit de resultaten verkregen met placebo. De sterkte van deze studies is dat ze geen patiënten includeerden met type 2-diabetes mellitus. De punten die nog moeten worden beantwoord zijn het effect op lange termijn (hoe lang houdt het gewichtsverlies aan?), de vergelijking met bariatrische chirurgie vooral wat de effecten op lange termijn betreft, het effect op lange termijn qua comorbiditeiten en overleving, en de late ongewenste effecten, met name galaandoeningen. We mogen immers niet vergeten dat de resultaten van de behandeling van obesitas met de tot dusver beschikbare geneesmiddelen nogal wisselende resultaten opleverden (11,12).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese richtlijnen (4,13,14) beogen bij obesitas een reductie van het lichaamsgewicht met ten minste 5%. De eerstekeuzebehandeling is een caloriearm dieet in combinatie met lichaamsbeweging. Geneesmiddelen waarvan niet bewezen is dat ze een blijvend effect hebben op gewichtsverlies, worden alleen gebruikt als het dieet mislukt (11). Ook bariatrische chirurgie kan worden overwogen. Amerikaanse richtlijnen (3,5) bevelen aan om geneesmiddelen, waaronder GLP-1-analogen, vroeg in de behandeling in te zetten, als aanvulling op de basisbehandeling, met name dieetmaatregelen. De hier geduide studie levert interessante informatie op over het effect van semaglutide op gewichtsverlies. De langetermijneffecten moeten weliswaar nog worden aangetoond alvorens het gebruik ervan in de huidige praktijk aanbevolen kan worden.

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde, 2:1-gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont dat de GLP-1-analoog semaglutide, in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging, een significante gewichtsreductie oplevert na 68 weken behandeling bij volwassenen met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeiten of bij volwassenen met obesitas zonder diabetes mellitus. De langetermijneffecten, met name behoud van gewichtsverlies, noodzaak van een onderhoudsbehandeling, effect op comorbiditeit en mortaliteit, late ongewenste effecten, moeten nog worden geëvalueerd alvorens het geneesmiddel op grote schaal in te zetten in de dagelijkse praktijk.

Referenties: zie website



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, Ravaud 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.