



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

臺北市立聯合醫院教研部
施至遠教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

前言_1

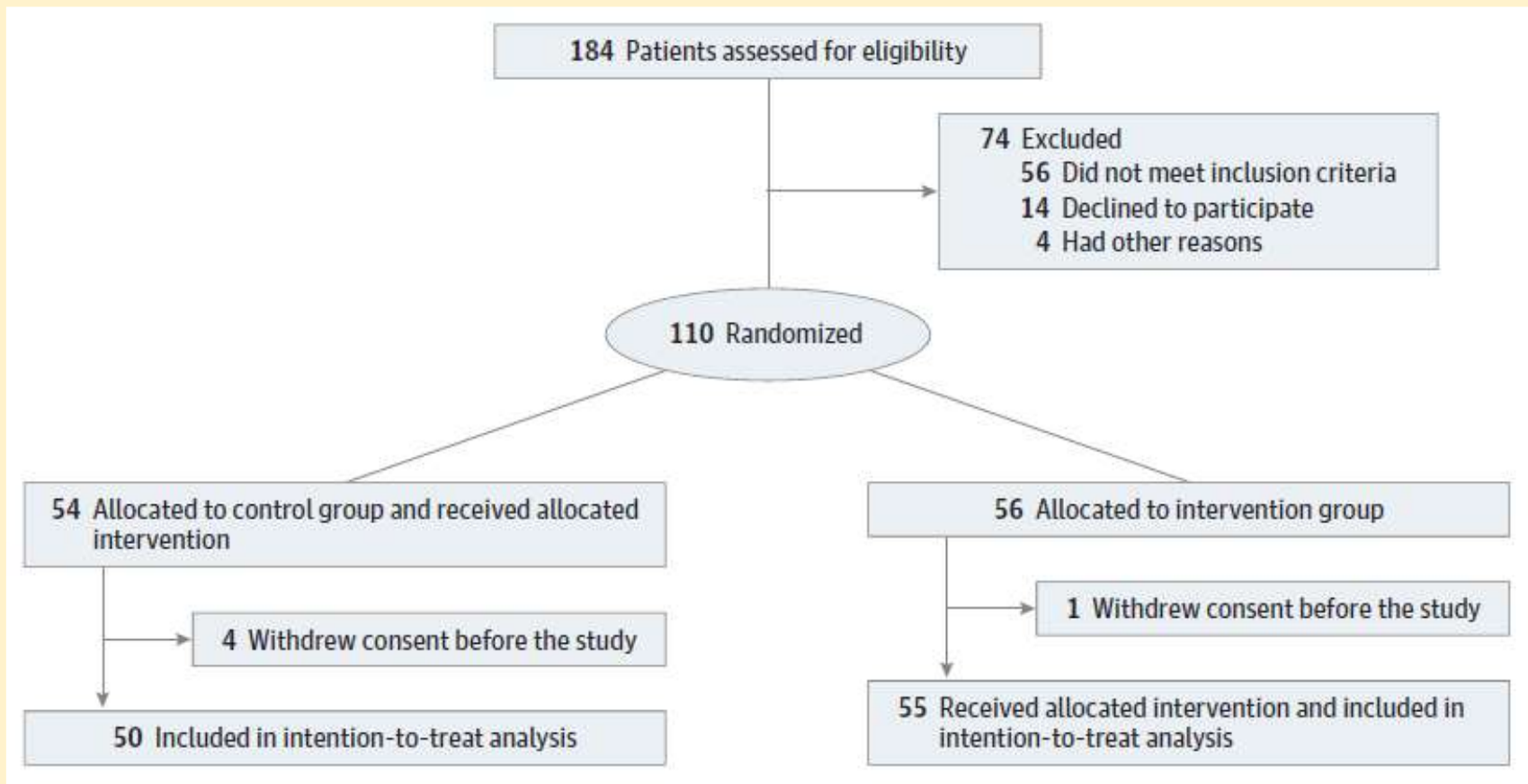
- 初期研究顯示，COVID-19會導致強烈的發炎反應，主要影響呼吸系統。在此病理生理學架構下，可能成功治療的候選藥物，應具有抗發炎的作用。
- Colchicine(秋水仙素)傳統上用於治療痛風和風濕性疾病，近年來許多研究顯示，在包括心包膜炎在內的心血管疾病患者中，具安全性且有效益。
- Colchicine的抗發炎作用，不同於皮質類固醇和非類固醇抗發炎藥的病理生理途徑。Colchicine抑制嗜中性球的趨化性和血管損傷的活性，抑制發炎信號傳導並減少活性白細胞介素 1β 的產生，減少嗜中性球與血小板的相互作用和聚集。

前言_2

- Colchicine在針對痛風發作標準口服劑量下，具有快速的抗發炎作用，初始劑量為1.2mg，隨後每小時0.6mg，持續6小時，或直到出現嚴重的胃腸道症狀。
- 這些特色表明，Colchicine可能結合了抗發炎作用與可接受的安全性，從而產生可能是COVID-19安全有效的抗發炎治療選擇的假說。
- 在此項前瞻性、隨機、多中心的臨床試驗中，研究團隊試圖評估Colchicine改善COVID-19住院患者照護結果的潛力。

研究方法_1

- 此研究在希臘16間三級照護醫院進行，在前瞻性、開放式、隨機臨床試驗中，以1：1方式分配患者，根據當地準則接受最佳治療（對照組）或Colchicine以及最佳治療（介入組）。



研究方法_2

- 經PCR檢測證實為SARS-CoV-2感染的住院成年患者，如果體溫為 37.5°C 或更高，且具有以下兩種或多種情況，被視為可納入研究：持續咳嗽，持續喉嚨痛，喪失嗅覺和/或喪失味覺，疲憊和/或疲累，以及一般空氣下的動脈氧分壓低於 95mmHg 。
- 排除標準，則包括妊娠或哺乳期、已知colchicine過敏、已知肝衰竭、推估腎小球濾過率低於 $20\text{ mL / min / }1.73\text{m}^2$ 、校正的QT間隔為450毫秒或更高(儘管Colchicine對再極化沒有已知作用，但由於擔心colchicine和hydroxychloroquine之間的潛在相互作用可能導致後者引起的QT延長)，或臨床評估顯示隨後的24小時內，由於呼吸狀況快速惡化，呼吸器支持將不可避免。

研究方法_3

- 當地準則對COVID-19進行其他藥物治療外，隨機分配至介入組的患者接受Colchicine速效劑量1.5 mg，和60分鐘後再給予0.5 mg (若未觀察到胃腸道不良反應)。如果是azithromycin共同給藥時，單次速效劑量為colchicine 1.0 mg。
- 維持劑量為，每天兩次0.5mg(體重<60 kg的患者減少為每天一次)直至出院或最多21天。在此時間範圍內觀察所有患者，每天重新評估其臨床狀況，並每48小時進行完整的實驗室血液學和生化檢驗。

研究方法_4

- 研究終點分析分為兩個階段，即早期生化階段和後期臨床階段。生化階段的主要終點是兩組之間最高敏感性心肌肌鈣蛋白（hs cTn）的差異，以及CRP達到大於參考上限3倍的時間。
- 臨床階段的主要終點是從基準點到臨床惡化的時間，定義為在隨機分組3週內或出院時間點（先發生者為準）上升2個序位。
- 次要終點是需要呼吸器患者的百分比，追蹤結束時總死亡率，以及總不良事件和與治療相關的不良事件的數量、類型、嚴重性。

研究方法_5

- 使用以下七分序位量表，評估臨床結果
 1. 可步行，正常活動
 2. 可步行，但無法正常活動
 3. 住院，不需氧氣治療
 4. 住院，需要氧氣治療
 5. 住院，需要進行經鼻高流量氧氣治療，非侵入性呼吸治療或兩者
 6. 住院，需要ECMO，侵入性呼吸器或兩者
 7. 死亡

研究結果_1

- 患者招募於2020年4月3日開始，並於4月27日終止，原因是希臘的COVID-19病例曲線迅速趨於平坦。
- 共有105名患者（ 61名[58.1%]男性；中位年齡 [IQR]， 64歲[54-76] ）符合納入標準，在16個臨床單位被納入並進行隨機分組。
- 大多數患者接受chloroquine 或 hydroxychloroquine （ 103 [98.1%] ）和azithromycin （ 97 [92.4%] ）。兩組在人口統計學特徵，就診時的臨床狀況以及基準點之實驗室檢驗方面基本上相似。

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	No. (%)		Difference (95% CI) ^a
	Control group (n = 50)	Colchicine group (n = 55)	
Men	30 (60.0)	31 (56.4)	4 (-15 to 23)
Age, y, median (IQR)	65 (54 to 80)	63 (55 to 70)	1.5 (-5 to 8)
BMI, median (IQR)	27.7 (24.6 to 30.5)	27.3 (25.2 to 30.5)	0.15 (-1.5 to 1.8)
Time from admission to enrollment, median (IQR), d	5 (1 to 8)	3 (0 to 6)	0.5 (-1 to 2)
Clinical status score			
3	17 (34.0)	19 (34.5)	0 (-18 to 18)
4	30 (60.0)	36 (65.5)	-6 (-25 to 13)
5	3 (6.0)	0	6 (-1 to 13)
Lower respiratory tract infection	47 (94.0)	54 (98.2)	-4 (-12 to 4)
Persistent cough	35 (70.0)	34 (61.8)	8 (-10 to 26)
Anosmia or ageusia	7 (14.0)	7 (12.7)	1 (-12 to 14)
Persistent pharyngeal pain	12 (24.0)	11 (20.0)	4 (-12 to 20)
Fatigue	46 (92.0)	46 (83.6)	8 (-4 to 20)
Pao ₂ <95 mm Hg	33 (66.0)	41 (74.5)	-9 (-26 to 8)
Not smoking	26 (52.0)	31 (56.3)	-4 (-23 to 15)
Formerly smoked	15 (30.0)	15 (27.2)	3 (-14 to 20)
Currently smoking	2 (4.0)	4 (7.3)	-3 (-12 to 6)
Arterial hypertension	25 (50.0)	22 (40.0)	10 (-9 to 29)
Diabetes	12 (24.0)	9 (16.4)	8 (-7 to 23)
Dyslipidemia	16 (32.0)	17 (30.9)	1 (-17 to 19)
Coronary artery disease	5 (10.0)	9 (16.4)	-6 (-19 to 7)
Valvulopathy	1 (2.0)	4 (7.3)	-5 (-13 to 3)
Atrial fibrillation	5 (10.0)	6 (10.9)	-1 (-13 to 11)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (4.0)	3 (5.5)	-2 (-10 to 6)

Known immunosuppression	1 (2.0)	3 (5.5)	-3.5 (-11 to 4)
Concomitant COVID-19 treatment ^b			
Chloroquine or hydroxychloroquine	48 (96.0)	55 (100)	-4 (-9 to 1)
Azithromycin	46 (92.0)	51 (92.7)	-1 (-11 to 9)
Lopinavir or ritonavir	19 (38.0)	14 (25.5)	-13 (-5 to 31)
Tocilizumab	2 (4.0)	2 (3.6)	0 (-8 to 8)
Concomitant anticoagulation medication	26 (52.0)	31 (56.3)	-4 (-23 to 15)
Temperature, median (IQR), °C	37.7 (37.5 to 38.1)	37.7 (37.5 to 38.1)	0 (-0.1 to 0.1)
Pao ₂ , median (IQR), mm Hg	80 (73 to 93)	75 (65 to 97)	4.5 (-2 to 11)
Hemoglobin, g/dL	12.8 (11.2 to 14.5)	12.7 (11.5 to 14.1)	0.3 (-0.4 to 1.0)
White blood cell count, median (IQR), /μL	5784 (4173 to 8163)	5480 (4820 to 6830)	-17.5 (-920 to 885)
Neutrophils, %	70.2 (58.6 to 79.9)	67.8 (62.7 to 76.3)	NA
Lymphocytes, %	19.3 (12.6 to 29.2)	23.2 (14.9 to 27.4)	NA
Macrophages, %	8.0 (4.3 to 9.2)	7.6 (6.2 to 8.7)	NA
Eosinophils, %	0.40 (0.15 to 1.28)	0.65 (0.18 to 1.80)	NA
Lymphocyte count, median (IQR), /μL	1079 (806-1500)	1299 (899-1608)	-116.5 (-316 to 83)
Platelet count, median (IQR), ×10 ³ /μL	207 (168 to 326)	221 (169 to 327)	-6 (-46 to 34)
Glucose, median (IQR), mg/dL	106 (91 to 126)	100 (88 to 125)	2 (-8 to 12)
Sodium, median (IQR), mEq/L	139 (137 to 141)	138 (136 to 141)	0.5 (-1 to 2)
Potassium, median (IQR), mEq/L	4.1 (3.8 to 4.5)	4.0 (3.8 to 4.5)	0 (-0.2 to 0.2)
Estimated GFR, median (IQR), mL/min/1.73m ²	93 (64 to 118)	99 (76 to 128)	-11.5 (-28 to 5)

Table 1. Baseline Characteristics (continued)

Characteristic	No. (%)		Difference (95% CI) ^a
	Control group (n = 50)	Colchicine group (n = 55)	
Aspartate aminotransferase, median (IQR), U/L	34 (23 to 52)	30 (21 to 42)	4 (-2 to 10)
Alanine aminotransferase, median (IQR), U/L	35 (18 to 49)	25 (17 to 43)	4.5 (-3 to 12)
Lactate dehydrogenase, median (IQR), U/L	280 (224 to 405)	251 (196 to 350)	30 (-13 to 73)
Creatine phosphokinase, median (IQR), U/L	80 (55 to 133)	80 (49 to 164)	0 (-23 to 23)
C-reactive protein, median (IQR), mg/dL	4.0 (1.2 to 9.5)	3.6 (1.0 to 6.7)	9.5 (-6 to 25)
High-sensitivity cardiac troponin, median (IQR), ng/mL	0.007 (0.0035 to 0.0185)	0.008 (0.004 to 0.0123)	0.0005 (-2.0 to 3.0)
D-dimer, median (IQR), µg/ml	0.60 (0.40 to 1.01)	0.52 (0.28 to 0.94)	0.0815 (-0.0082 to 0.0245)

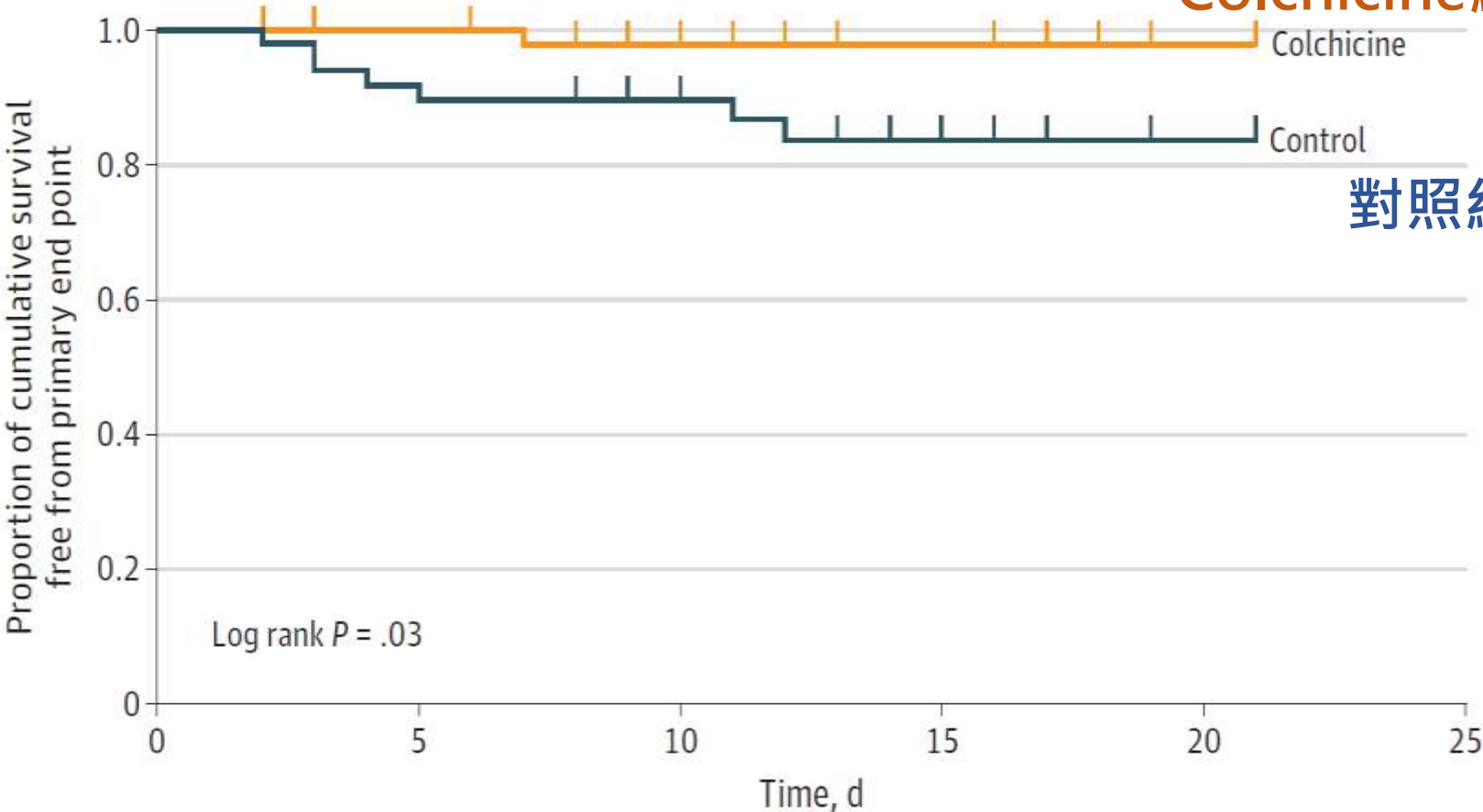
研究結果_2

- 臨床主要終點發生在對照組的7名患者（14.0%）和Colchicine組的1名患者（1.8%）（ $P = .02$ ）。
- 對照組和Colchicine組的10天累積無事件生存率分別為83%和97%（ $P = .03$ ）。在對照組中達到主要臨床終點的7例患者中，有1例（14.3%）需要非侵入性呼吸器，其中5例（71.4%）進行氣管插管並使用呼吸器（3例插管後不久死亡），其中1例（14.3%）在病房突發心肺停止中死亡。Colchicine組中達到終點的患者需要侵入性呼吸器，隨後在ICU死亡。

Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Survival From the Primary Clinical End Point

Colchicine組

對照組



No. at risk						
Colchicine	55	52	26	15	8	
Control	50	43	36	15	6	

研究結果_3

- 生化階段的主要結果評估中，hs cTn濃度，從基準點的0.073ng / mL的中位數，增至0.0084ng / mL的最高值中位數值，產生0.0006 (-0.0009至0.0042) ng / mL的絕對中位數 (IQR) 變化。
- 兩組之間的基準點與最高處hs cTn濃度變化無顯著差異。對照組的中位數變化為0.0011 (-0.0003至0.0059) ng / mL，而介入組為0.0 (-0.001至0.0034) ng / mL ($P = 0.26$)。兩組的CRP最高值濃度在統計學上也相似。

研究結果_4

- Colchicine組的D-Dimer最高值濃度顯著低於對照組（ $0.76 \mu\text{g}/\text{mL}$ ， $0.92 \mu\text{g}/\text{mL}$ ； $P = 0.04$ ），而基準值濃度沒有顯著差異。
- 對照組中有24名患者（48.0%）和Colchicine組有21名患者（38.2%）的D-Dimer高於 $1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 閾值（ $P = .32$ ）。
- 兩組血液學檢驗（包括白血球和血小板）在基準點和住院期間大致相似。

Table 2. Maximum and Minimal Levels of Selected Laboratory Parameters With Potential Prognostic Significance During Treatment

Laboratory parameter	Median (IQR)		Difference (95% CI) ^a	P value
	Control group (n = 50)	Colchicine group (n = 55)		
Maximum creatinine phosphokinase, U/L	107 (55 to 179)	105 (55 to 167)	1 (-28 to 30)	.76
Maximum high-sensitivity cardiac troponin, ng/mL	0.0112 (0.0043 to 0.0193)	0.008 (0.004 to 0.0135)	0.0017 (-0.0015 to 0.0049)	.38
Maximum C-reactive protein, mg/dL	4.5 (1.4 to 8.9)	3.1 (0.8 to 9.8)	4.75 (-9.6 to 19.1)	.73
Maximum D-dimer, µg/mL	0.92 (0.68 to 2.77)	0.76 (0.41 to 1.59)	0.3115 (0.01 to 0.613)	.04
Minimum platelet count, ×10 ³ /µL	213 (148 to 261)	226 (164 to 296)	-21 (-55 to 13)	.32
Minimum estimated GFR, mL/min/1.73m ²	86.7 (55.8-114.3)	100.9 (64.2-120.5)	-10 (-25 to 5)	.21
Maximum white blood cell count, /µL	7189 (5490 to 9040)	6366 (5370 to 8240)	672 (-336 to 1680)	.15
Minimum lymphocyte count, /µL	920 (676 to 1293)	1141 (796 to 1477)	156 (-355 to 43)	.11

研究結果_5

- 兩組的不良事件相似，腹瀉症狀除外，Colchicine 組的腹瀉率明顯高於對照組（25例[45.5%] vs 9例[18.0%]； $P = .003$ ），但通常有自限性，僅在2例（3.6%）（第3天和第6天）中導致藥物停用。
- 兩組之間的電解質濃度沒有顯著差異。
- 每組各1名患者被報告有嚴重不良事件（對照組為2.0%，秋水仙鹼組為1.8%； $P > .99$ ）。但所有的事件（分別是1例血小板減少症和1例腹瀉）都不是嚴重的，並且都被評為中等嚴重程度。

Table 3. Adverse Events^a

Adverse Event	No. (%)		P value
	Control group (n = 50)	Colchicine group (n = 55)	
Vomiting	1 (2)	1 (1.8)	>.99
Diarrhea	9 (18)	25 (45.5)	.003
Diarrhea requiring study drug stop	0 (0)	2 (3.6)	.50
Nausea	1 (2)	2 (3.6)	>.99
Abdominal pain	0 (0)	5 (9.1)	.06
Muscle spasm	0 (0)	1 (1.8)	>.99
Headache	1 (2)	1 (1.8)	>.99
Other	3 (6) ^b	6 (10.9) ^c	.50

討論_1

- 本研究結果顯示，Colchicine對住院COVID-19的患者具有顯著的臨床益處。在這項研究中使用的臨床惡化的定義，因為它實質上轉換自呼吸器使用狀態或死亡，故與臨床狀況變化十分相關。
- 兩組之間的hs cTn濃度沒有顯著差異，且遠低於急性冠狀動脈症候群或心肌炎的濃度。兩組的CRP無顯著差異。可能為兩組患者納入研究時間為入院後中位數（IQR）3.5（1-7）天，並同時服用其他具有抗發炎作用的藥物，例如chloroquine 或 azithromycin。

討論_2

- 與對照組相比，Colchicine治療的患者的D-Dimer減少，表示它具有抗發炎和抗血栓形成的作用。儘管此發現可能是隨機觀察的結果，但對家族性地中海熱患者的研究顯示colchicine實際上可能具有這樣的效果，可能由其內皮抗發炎特性所中介。
- 考慮到之前研究已發表COVID-19患者中預後不良者的D-Dimer 升高，此作用更為重要，也顯示活化缺氧反應訊號通路，而導致血栓形成增加，是此作用的合理機轉。

討論_3

- 本研究的主要生物指標是探討Colchicine減輕COVID-19相關心肌損傷的潛力。在COVID-19中，心肌損傷的解釋是因氧氣供需失衡，直接影響病毒性心肌炎和血管炎、壓力性心肌病變，和/或交感神經活動增加、異常性動脈或靜脈微血栓，甚至是急性冠狀動脈症候群。
- 低劑量colchicine作為一種潛在的抗發炎治療方法，它綜合了心血管安全性和良好的總體風險效益，可以在許多臨床環境中減輕心肌損傷。

討論_4

- 然而，在研究個案中，hs cTn的最大濃度在兩組中相當，並且觀察到的hs cTn的增加幅度相對較低。這可能顯示儘管hs cTn被視為不良結果的標誌，但在大多數COVID-19患者中，心肌損傷本身可能不是臨床病程的主要決定因素。
- 然而，不能排除Colchicine可以在COVID-19的特定次群體患者中表現出心臟保護作用，但這仍有待其他研究探討。

討論_5

- 本研究中觀察到的Colchicine的臨床益處可能由許多潛在機制解釋。SARS-CoV-2已被確認為在基因組上與SARS-CoV高度同源，而兩種冠狀病毒均使用血管張力素轉換酶2受體作為病毒棘狀蛋白的進入受體。因此，能影響依賴網格蛋白的胞吞作用的因素，可能會降低細胞的病毒感染。
- 此外，SARS-CoV感染還與NLRP3發炎體活化有關。已顯示後者參與急性肺損傷和/或ARDS的病理生理反應。Colchicine認為其作用主要是通過抑制微管聚合和白血球浸潤來實現的，但是現在推測Colchicine的抗發炎作用歸因於抑制NLRP3發炎體。

討論_6

- 雖然機制尚未完全釐清，但有人提出Colchicine可在2個層級抑制發炎體：首先是通過抑制P2X₇受體活化和ASC聚合，從而抑制似嘌呤區塊間的相互作用。其次，通過抑制粒線體運送，並隨後將ASC近似為NLRP3。
- 本研究之對象為住院後，但尚未接受呼吸器支持的患者；因此，Colchicine觀察到的臨床益處可能僅在此人群中可以應用。有其他研究探討關於COVID-19患者在門診使用Colchicine的結果。使用呼吸器後再開始使用Colchicine可能是無效的，應單獨進行研究。

研究限制_1

- 這是一個開放性的研究。決定使用安慰劑和遮盲患者及其臨床照護人員會使治療複雜化，原本已不易進行，可能推遲了研究的開始和參與者的招募。但是，本研究主要臨床終點定義的臨床事件，考慮到呼吸器使用或死亡，其定義十分明確。
- 本研究原本還會評估其他實驗室指數，包括介白素或腫瘤壞死因子的濃度，可以釐清colchicine對各種炎症途徑的影響。但由於後勤上的限制，並沒有實行。
- 此外，最重要的研究局限可能是由於臨床事件數量相對較少，導致結果的統計穩定性受到限制。此外，本研究對於罕見不良事件中的差異檢定力不高。

結論

- 在這項隨機臨床試驗中，與未接受Colchicine的對照組相比，接受Colchicine介入組的臨床惡化時間，在統計學上有顯著的改善。
- 但是，觀察到的臨床顯著差異範圍很狹窄；因此，應將這些觀察結果視為產生假設。
- 兩組之間的hs cTn或CRP濃度並無差異。

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

本篇重點

- 在希臘進行的前瞻性、開放式、隨機臨床試驗
- 對照組: 最佳治療
介入組: 最佳治療 + Colchicine
- 接受Colchicine的介入組，在統計學上顯著改善了臨床惡化時間。高敏感性心肌肌鈣蛋白(hs cTn)或CRP濃度則無顯著差異。