



Hebben inhalatiecorticosteroiden een plaats in de behandeling van milde covid-19?

Referentie

Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 3.
DOI: 10.1002/14651858.CD015125

Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacienne ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van covid-19?

Achtergrond

Minerva besprak reeds de rol van verschillende behandelingen voor covid-19: aspirine (1,2), hydroxychloroquine (3,4), azitromycine (5,6), nasale corticosteroiden (7,8). Clinici worden bij covid-19 regelmatig geconfronteerd met het risico van ernstige ziekte als gevolg van hyperinflammatie van de longen. De anti-inflammatoire werking van inhalatiecorticosteroiden kan deze hyperinflammatie mogelijk verminderen. Deze studie evalueert de werkzaamheid en veiligheid van inhalatiecorticosteroiden, waarvan de anti-inflammatoire werking bij respiratoire aandoeningen, in de behandeling van covid-19 is aangetoond (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, Clinicaltrials.gov, PubMed, Embase, WHO ICTRP, medRxiv, Web of Science
- covid-19-gerelateerde literatuur gepubliceerd door de WHO.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die inhalatiecorticosteroiden bij covid-19 bestudeerden, ongeacht de ernst van de ziekte, de leeftijd, het geslacht of de etniciteit van de patiënt
- interventies: elk type of elke dosis inhalatiecorticosteroiden als aanvulling bij de usual care
- comparator: usual care (met of zonder placebo)
- exclusiecriteria: studies die nasale of topische steroïden onderzoeken, cross-overstudies
- in totaal werden 3 RCT's geïncludeerd; twee studies vergeleken budesonide (1 600 µg dagelijkse dosis) met standaardzorg en de derde vergeleek ciclesonide (640 µg dagelijkse dosis) met standaardzorg.

Bestudeerde populatie

- de geselecteerde studies includeerden 3 607 deelnemers, van wie 2 490 met de diagnose van een milde covid-19-infectie; deze studies werden uitgevoerd in de ambulante setting, bij patiënten die in staat waren om een inhalatietoestel te gebruiken, om op afstand te worden

beoordeeld en om hun symptomen zelf te rapporteren; de meeste patiënten waren ouder dan 50 jaar en hadden comorbiditeiten zoals hypertensie, pulmonale aandoeningen of diabetes; de studies werden uitgevoerd in regio's met overwegend hoge inkomens, en vonden plaats vóór de start van grootschalige vaccinatiecampagnes; in totaal werden 1 057 patiënten behandeld met inhalatiecorticosteroiden: 860 patiënten met budesonide en 197 met ciclesonide.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - globale mortaliteit (van gelijk welke oorzaak) op dag 30, dag 60, tot de langste follow-up; en tijd tot overlijden
 - covid-19-gerelateerde consultaties op de spoedafdeling, inclusief beoordeling op de spoedafdeling of ziekenhuisopname
- secundaire uitkomstmaten:
 - klinische toestand op dag 30, dag 60 en tot de langste follow-up, met betrekking tot:
 - verergering van de klinische toestand:
 - klinische verslechtering (nieuwe nood aan invasieve mechanische ventilatie) of overlijden
 - verbetering van de klinische toestand:
 - deelnemers opnieuw thuis zonder klinische verslechtering of overlijden
- kwaliteit van leven, alsook vermoeidheid en neurologische toestand, beoordeeld met gestandaardiseerde schalen (bijvoorbeeld **WHOQOL-100**) tot 7 dagen, tot 30 dagen en tot de langste follow-up
- veiligheid van inhalatiecorticosteroiden
 - ernstige ongewenste gebeurtenissen tijdens de studieperiode, gedefinieerd als het aantal deelnemers met een ernstige ongewenste gebeurtenis (ernstig zoals gedefinieerd door de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events))
 - ongewenste gebeurtenissen (van gelijk welke graad) tijdens de studieperiode, gedefinieerd als het aantal deelnemers met een ongewenste gebeurtenis
 - nosocomiale infecties tijdens de studieperiode.

Resultaten

- de meta-analyses omvatten 2 132 patiënten, van wie 52% vrouwen; 1 057 deelnemers werden geanalyseerd in de inhalatiecorticosteroid-arm (budesonide: 860 deelnemers; ciclesonide: 197 deelnemers) en 1 075 deelnemers in de controlearm ; geen enkele studie includeerde mensen met een asymptomatische SARSCoV-2-infectie
- de resultaten zijn weergegeven in de volgende tabel:

Eindpunten	Risico bij standaard-behandeling	Risico bij standaardbehandeling + inhalatiecorticosteroiden	Relatief risico (RR) (met 95% BI) of gemiddeld verschil (MD)	Aantal deelnemers (aantal studies)	Niveau van zekerheid (GRADE)
Mortaliteit (van gelijk welke oorzaak)	9/1 000	6/1 000	RR: 0,61 (95% BI van 0,22 tot 1,67)	2 132 (3 studies)	Laag
Hospitalisatie of overlijden	79/1 000	57/1 000	RR: 0,72 (95% BI van 0,51 tot 0,99)	2 025 (2 studies)	Matig
Symptoomverbetering (dag 14)	465/1 000	553/1 000	RR: 1,19 (95% BI van 1,0 tot 1,30)	1 986 (2 studies)	Matig

Gemiddelde tijd tot het verdwijnen van de symptomen	12 dagen	8 dagen	MD: -4 dagen (95% BI van -6,22 tot -1,78)	139 (1 studie)	Laag
Ernstige ongewenste effecten	5/1 000	3/1 000	RR: 0,51 (95% BI van 0,09 tot 2,76)	1 586 (1 studie)	Zeer laag
Ongewenste effecten tijdens 30 dagen follow-up	143/1 000	111/1 000	RR: 0,78 (95% BI van 0,47 tot 1,31)	400 (1 studie)	Laag
Infecties	34/1 000	30/1 000	RR: 0,88 (95% BI van 0,30 tot 2,58)	400 (1 studie)	Laag

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij covid-19-patiënten met matige symptomen, die in staat zijn inhalatiecorticosteroïden (budesonide en ciclesonide) te gebruiken, er matig bewijs is dat inhalatiecorticosteroïden waarschijnlijk het gecombineerde eindpunt van ziekenhuisopname of overlijden vermindert en een betere symptoomverlichting geeft op dag 14. Er is beperkt bewijs voor een bescheiden tot geen verbetering op het vlak van mortaliteit van gelijk welke oorzaak na 30 dagen en van de tijd tot het verdwijnen van de symptomen. Door de heterogeniteit in de rapportering van de ongewenste gebeurtenissen in de studies kan het effect van inhalatiecorticosteroïden op ongewenste gebeurtenissen niet beoordeeld worden. Het niveau van zekerheid is zeer laag wat betreft de werkzaamheid van inhalatiecorticosteroïden op het verminderen van infecties.

Financiering van de studie

De meeste financiering kwam van Duitse universiteitsdepartementen; 1 bron kwam van een Indiase universiteit.

Belangenvermenging van de auteurs

6 auteurs verklaren openbare of academische financiële steun; 4 verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor deze systematische review met meta-analyse werden tot 7 oktober 2021 artikels gezocht in tal van databanken. De selectie van artikels en gegevensextractie gebeurden door één onderzoeker. De auteurs rechtvaardigen deze keuze door het feit dat de databanken met gegevens die betrekking hebben op covid-19 zeer regelmatig door andere onderzoekers worden bijgewerkt. De systematische review includeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies met als onderzoekspopulatie een volwassen populatie (≥18 jaar), gediagnosticeerd met covid-19. We moeten opmerken dat de diagnostische criteria niet gestandaardiseerd zijn: de inclusiecriteria van de geselecteerde studies vereisten ofwel een PCR-test voor de ene RCT, ofwel een PCR-test en/of antigeentest voor de tweede RCT en een combinatie van voorspellende symptomen voor covid-19 voor de derde RCT. De auteurs van de systematische review zijn zelf niet zeer specifiek over hun inclusiecriteria. Ze vermelden slechts diagnoses van milde of asymptomatische covid-19-infectie. Men moet elke studie afzonderlijk doornemen om te begrijpen dat de geïncludeerde patiënten wel degelijk ademhalings symptomen hadden. De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met de RoB2-tool van de Cochrane Collaboration, en dat voor elke analyse, wat ons op zijn minst bizar lijkt. Wat het risico van bias betreft, werden 2 studies als laag risico beoordeeld, en één studie vertoonde 2 risico's van bias, die geclassificeerd werden als onzeker. Slechts één studie gebeurde dubbelblind. De interventie werd adequaat beschreven, in tegenstelling tot

de comparator (antipyretica, antibiotica, standaardzorg). De resultaten van de meta-analyse waren maximaal gebaseerd op slechts 3 studies, waarvan slechts één veel patiënten telde (n=1 586). De niveaus van bewijskracht werden bepaald aan de hand van GRADE.

Het effect van inhalatiecorticosteroiden op de kwaliteit van leven en de ongewenste effecten (al dan niet ernstig) werden in de oorspronkelijke studies niet adequaat geregistreerd, met verschillen in rapportering en registratie. De auteurs konden daarom voor elk van deze eindpunten de resultaten van slechts één studie presenteren. Daarmee werd het nut van een systematische review met meta-analyse tenietgedaan. Tot slot willen we opmerken dat clinici ook interesse zouden kunnen hebben in onderzoek naar de waarde van inhalatiecorticosteroiden voor de preventie van langdurige covid met respiratoire sequelae.

Beoordeling van de resultaten

De studies omvatten hetzij patiënten van 40-64 jaar met comorbiditeiten, hetzij patiënten van 65 jaar en ouder, ongeacht de aanwezigheid van comorbiditeiten. Men excludeerde patiënten die niet met een inhalatietoestel overweg konden. Daarom moeten we voorzichtig zijn bij de extrapolatie van de resultaten naar patiënten jonger dan 50 jaar en naar patiënten die niet in staat zijn om een inhalatietoestel te gebruiken (handigheid, onvoldoende inspiratiekracht). Aangezien eerdere ervaring met inhalatietoestellen niet vereist was, kan men een onderschatting van het effect niet uitsluiten. Deze studie omvatte alleen ambulante patiënten met milde covid-19 uit hoge-inkomenslanden. De auteurs zeggen dat ze hebben gezocht naar studies uitgevoerd in minder welvarende regio's, maar dat ze die niet vonden. Er kon op dit criterium bijgevolg geen subgroepanalyse worden uitgevoerd. Er waren geen gegevens voor patiënten met matige tot ernstige covid. De primaire eindpunten kwamen eerder zelden voor (0,6% mortaliteit, geen enkel overlijden in 2 van de 3 studies, minder dan 6% ziekenhuisopnames). Dat betekent dat de auteurs niet voldeden aan de a priori vereisten van de poweranalyse. Ze hadden berekend dat 3 764 patiënten nodig waren om voldoende power te bereiken. Aangezien dit niet het geval was, hebben ze hun niveau van bewijskracht gedowngraded.

Gezien de lage orale biobeschikbaarheid van budesonide is het risico van ernstige ongewenste effecten minimaal, zelfs bij een onjuiste inhalatietechniek. Het BCFI meldt geen grote problemen met het gebruik van inhalatiecorticosteroiden op korte termijn, behalve een verhoogd risico van pneumonie en mycobacteriële infecties bij gebruik in geval van COPD (10). In België is budesonide verkrijgbaar in verschillende vormen van inhalatoren met droog poeder, maar er bestaat geen specialiteit op basis van ciclesonide.

Aangezien de rekrutering van patiënten plaatsvond vóór maart 2021, is het mogelijk dat de evaluatie van de werkzaamheid van inhalatiecorticosteroiden beïnvloed werd door de snelle evolutie van de beschikbare therapeutische interventies en epidemiologische gegevens. De studies werden uitgevoerd vóór de uitrol van de vaccinatiestrategieën en dus werd er geen rekening gehouden met de vaccinatiestatus van de patiënten. Hoewel vaccinatie het absolute aantal patiënten met ernstige covid-19 kan verminderen, kunnen we redelijkerwijs verwachten dat de in de studiepopulatie waargenomen effecten extrapoleerbaar zijn naar volledig gevaccineerde symptomatische patiënten. Bovendien, rekening houdend met het werkingsmechanisme van budesonide, kunnen we aannemen dat de studieresultaten niet zijn beïnvloed door de verschillende varianten van SARS-CoV-2, in tegenstelling tot behandelingen met monoklonale antilichamen die rechtstreeks inwerken op het spike-eiwit van het virus, of tot andere gerichte therapieën.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het KCE stelt in zijn nota ter attentie van huisartsen dat inhalatiecorticosteroiden alleen geval per geval en bij goed geïnformeerde patiënten een plaats hebben om de symptomen te verlichten (11). Het BCFI verwijst ook naar dit document. In hun respectieve aanbevelingen beschouwen NICE, het NIH en Prescrire inhalatiecorticosteroiden als niet nuttig in de behandeling van milde vormen van covid-19 (12-14).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met methodologische tekortkomingen besluit tot een gebrek aan degelijk bewijs om het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij milde vormen van covid-19 aan te bevelen. De auteurs hebben evenwel de intentie om de resultaten van lopende RCT's te integreren in toekomstige versies van de review.

Referenties

1. Laekeman G. Een aspirientje tegen covid? Minerva Duiding 21/10/2022.
2. Ma S, Su W, Sun C, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID 19? A meta analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78:1403-20. DOI: 10.1007/s00228-022-03356-5
3. Denis B. Is hydroxychloroquine geïndiceerd voor de behandeling van covid-19-patiënten? Minerva Duiding 15/04/2020.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:10594. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
5. Denis B. Azitromycine heeft geen plaats in de behandeling van covid-19. Minerva Duiding 20/04/2022.
6. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD015025
7. Jayaswal, A. Belang van intranasale corticosteroiden in de behandeling van covid-19 gerelateerde anosmie? Minerva Duiding 20/04/2022.
8. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol* 2021;42:103033. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103033
9. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD015125
10. Inhalatiecorticosteroiden (ICS). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI februari 2023.
11. Jonckheer P, Jaspers V, Costa E, et al. Home-based medication management for non-severe SARS-COV-2 infection. KCE 12/12/2022. Available from : <https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf>
12. NICE. Covid-19 rapid guideline : managing COVID-19. Published online November 11, 2022.
13. NIH. Covid-19 treatment guidelines. Url: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>
14. La rédaction Prescrire. Premiers Choix Prescrire. Covid-19, formes légères à modérées. *Rev Prescrire*, actualisation novembre 2022.