

## Folia Pharmacotherapeutica oktober 2021

Goed om te weten

### COVID-19: PRINCIPLE-studie over budesonide via inhalatie bij ambulante COVID-19 patiënten: sneller herstel maar geen voordeel op ziekenhuisopname of sterfte

#### • Kernboodschappen

- De **PRINCIPLE-studie**<sup>1</sup>, een pragmatische, gerandomiseerde studie uitgevoerd bij **ambulante patiënten** met symptomatische COVID-19, toont dat **budesonide via inhalatie (800 µg 2 x p.d. ged. 14 dagen) de tijd tot door de patiënt zelf gerapporteerd herstel met enkele dagen kan verkorten** (van 15 dagen met standaardzorg tot 12 dagen met budesonide toegevoegd aan de standaardzorg). **Ziekenhuisopname of sterfte waren niet gunstiger in de behandelde groep.**
- De studie includeerde **enkel patiënten met risico van ernstig beloop (65-plussers; 50-plussers met comorbiditeit) maar zonder indicatie voor opname in het ziekenhuis.**
- De PRINCIPLE-studie is de **grootste gerandomiseerde studie over inhalaticorticosteroïden (ICS) bij COVID-19 tot nu toe (meer dan 1 800 patiënten), maar ze heeft beperkingen:** de studie is niet geblindeerd, de tijd tot herstel was gebaseerd op zelfrapportering, en er was geen placebogroep.

#### • Waarom is deze studie belangrijk?

- Sommige epidemiologische studies suggereren dat bij patiënten met COPD en astma de incidentie van COVID-19 lager zou zijn dan bij andere personen, wat leidde tot de speculatie dat ICS een beschermende rol zouden kunnen spelen. Ook suggereerde de kleinschalige STOIC-studie<sup>2</sup> dat budesonide via inhalatie de nood voor dringende medische zorg en de tijd tot herstel bij ambulante patiënten met milde COVID-19 vermindert, maar de beperkingen van de studie (onder andere de vroeger dan voorziene stopzetting) laten geen conclusies toe.

#### • Opzet van de studie

- Open-label (niet-geblindeerde), gerandomiseerde, Britse studie, uitgevoerd in de eerste lijn en gesponsord door de Britse overheid. Het gaat om een pragmatische studie waarin ook andere behandelingen (o.a. ivermectine) worden onderzocht. Deze analyse betreft de vergelijking van budesonide via inhalatie toegevoegd aan standaardzorg met standaardzorg alleen. Patiënten waren 65 jaar of ouder, of waren 50 jaar of ouder met comorbiditeit.



- Inclusiecriteria waren PCR-bevestigde of vermoede (op basis van de symptomen) COVID-19, met symptomen gedurende maximum 14 dagen (mediaan 6 dagen) en geen indicatie voor opname in het ziekenhuis. Randomisering gebeurde van november 2020 tot maart 2021, dus voor de massavaccinatiecampagne.
- Patiënten kregen ofwel budesonide (800 µg 2 x p.d. gedurende 14 dagen) toegevoegd aan standaardzorg (n=1 073) ofwel standaardzorg alleen (n=1 988).
- De primaire analyse werd uitgevoerd op de patiënten met PCR-bevestigde COVID-19. In deze groep bedroeg de gemiddelde leeftijd 64 jaar (er waren meer 65-plussers in de budesonide-groep dan in de standaardzorggroep: 64% versus 58%). 80% had comorbiditeit.
- Follow-up bedroeg 28 dagen.

#### • Resultaten in het kort

- De primaire analyse (patiënten met PCR-bevestigde COVID-19) betrof 787 patiënten in de budesonide-groep en 1 069 patiënten in de standaardzorg-groep.
- De **tijd tot herstel (zelf-rapportering door de patiënt, primair eindpunt)** was korter in de budesonide-groep dan in de standaardzorg-groep: 11,8 versus 14,7 dagen [hazard ratio 1,21; 95%-BI: 1,08 tot 1,36].

- De **incidentie van hospitalisatie en overlijden na 28 dagen (eveneens primair eindpunt)** bedroeg 6,8% in de budesonidegroep versus 8,8% in de standaardzorg-groep, een niet-statistisch significant verschil [odds-verhouding 0,75; 95%-BI: 0,55 tot 1,03].
  - De ernst van de symptomen (secundair eindpunt) werd door de patiënten beoordeeld op een schaal van 1 (slechtst) tot 10 (best). Het verschil tussen de groepen was statistisch significant in het voordeel van budesonide, maar zeer klein: minder dan 0,5 punten verschil bij evaluatie op dag 7 (7,0 versus 6,6), dag 14 (7,9 versus 7,5) en dag 21 (8,4 versus 7,9). Op dag 28 (8,4 versus 8,2) was er geen statistisch significant verschil tussen de groepen.
  - Het percentage patiënten dat na 28 dagen geen symptomen meer vertoonde (secundair eindpunt) bedroeg in beide groepen ongeveer 82%. De mortaliteit bedroeg 1% in beide groepen.
  - Er was geen signaal van ernstige ongewenste effecten. De studie rapporteert niet over minder ernstige ongewenste effecten.
  - De resultaten waren gelijkaardig wanneer de analyse werd uitgevoerd op alle geïncludeerde patiënten (dus ook deze zonder PCR-bevestigde infectie).
- **Beperkingen van de studie:** bias is om volgende redenen niet uit te sluiten:
    - De studie was niet geblindeerd,
    - De tijd tot herstel was gebaseerd op zelfrapportering.
    - Er was geen placebogroep.
- **Commentaar van het BCFI**
    - De dosis budesonide zoals gebruikt in de PRINCIPLE-studie is hoog, en er dient rekening te worden gehouden met de (meestal mineure) potentiële ongewenste effecten (zie Repertorium 4.1.4.).
    - De commentaren op deze studie zijn uiteenlopend. Volgens sommigen<sup>3,4</sup> kunnen ICS aanbevolen worden bij geselecteerde, ambulante COVID-19 patiënten. Volgens anderen<sup>5,6</sup> blijft ook met de PRINCIPLE-studie de evidentie onvoldoende sterk om een ICS aan te bevelen bij ambulante COVID-19-patiënten, vooral omwille van te weinig evidentie van effect op klinisch belangrijke eindpunten (hospitalisatie, opname op een ICU, nood voor zuurstoftoediening en overlijden).
    - **Conclusie:** de PRINCIPLE-studie levert te weinig evidentie om ICS systematisch toe te passen bij ambulante COVID-19-patiënten, ook niet bij 65-plussers of risicopatiënten. Het mogelijke voordeel is enkel symptomatisch (sneller herstel), zonder bewijzen van een voordeel op de belangrijkste klinische eindpunten. Budesonide kan overwogen worden bij goed geïnformeerde patiënten die hiervoor kiezen.

## Specifieke bronnen

1. L-M Yu, Bafadhel M et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*, online op 10/08/21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X)
2. Ramakrishnan S, Nicolau DV et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:763–72. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0), met editoriaal (Agusti A, Torres F en Phaner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2021;9:682-3 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5))
3. Mangin D en Howard M. The use of inhaled corticosteroids in early-stage COVID-19. *The Lancet*, online op 10/08/21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01809-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01809-2)
4. Budesonide for acute community COVID-19: the lowdown. *Red Whale* 15/04/21.
5. La Revue Prescrire. COVID-19: fin août 2021, pas d'efficacité démontrée d'un corticoïde inhalé pour éviter une forme grave. *Prescrire* 24/08/21. Website La Revue Prescrire
6. SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid). Medicamenteuze behandeling voor patiënten met

COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2) . Website SWAB

**Colofon**

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

**Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

**Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.