



PRÆPARATANMELDELSE

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Estimeret læsetid: 15 minutter

Budesonid inhalation til COVID-19

Brug af budesonid inhalation forkorter varigheden af COVID-19 hos ikke-indlagte symptomatiske patienter, men ingen sikker effekt på hospitalisering eller død

IRF vurderer, at budesonid inhalation i 2 uger kan overvejes til ikke-indlagte patienter med verificeret symptomatisk COVID-19 af mindre end 14 dages varighed, som er generet i væsentlig grad af symptomerne. Behandlingen vil forventes at have større effekt hos ældre patienter eller patienter med komorbiditet, da de er i forøget risiko for længerevarende COVID-19 forløb.

Budesonid til inhalation har i to studier vist at kunne reducere varigheden af COVID-19 hos ikke-indlagte symptomatiske patienter med 1-3 dage samt reducerer andelen af patienter med længerevarende symptomatisk COVID-19. Effekten på antal indlæggelser eller dødfald er endnu usikker. Det ene studie var lille og det andet forelægger kun som en foreløbig opgørelse. Bivirkninger er primært lokale i form af halsgener og orofaryngeal candidiasis. Prisen for behandlingen er relativ beskedent. Korrekt inhalationsteknik er vigtig. Grundet smitterisiko kan instruktion være problematisk og brug af instruktionsvideo er derfor særligt relevant.

Behandlingen er off-label til COVID-19. Evidensen hos patienter under 50 år er meget begrænset, hvilket er den patientgruppe, der aktuelt må forventes at udgøre hovedparten af de symptomatiske COVID-19 patienter, efterhånden som vaccinationprogrammet udrulles.

Hvad skal jeg vide om budesonid til inhalation

Præparatets bestanddele: *Budesonid til inhalation er markedsført som inhalationspulver i forskellige inhalationsdevices i styrkerne 100, 200 og 400 mikrogram/dosis. Til behandling af COVID-19 vil 400 mikrogram/dosis være den mest anvendelige styrke.*

Administration/dosis: *Budesonid til inhalation skal tages to gang dagligt. Dosis er 800 mikrogram (to pust/sug á 400 mikrogram) to gange dagligt i 14 dage. For at minimere risikoen for orofaryngeal candidainfektion bør patienten skylle munden med vand efter inhalation.*

Virkningsmekanisme: *Budesonid er et glucocorticoid med lav systemisk absorption, der hæmmer hyperinflammationen i lungevævet forårsaget af SARS-CoV-2 virus. Glucocorticoider reducerer også mængden af ACE-2 og TMPRSS2 i lungevævet, som virus bruger til at inficere cellerne.*



Indikation: *Budesonid til inhalation er indiceret som monoterapi til behandling af astma bronchiale. Anvendelsen af budesonid til behandling af COVID-19 vil derfor være off-label. Off-label behandling vil, når der ikke er tale om en almindelig anvendt og accepteret behandling, forudsætte et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for behandlingen, om de bivirkninger, der kan opstå, samt at det er en behandling uden for godkendt indikation, der dermed ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.*

Konklusion



Effekt

Budesonid medfører en klinisk relevant reduktion i varigheden af COVID-19 hos ikke-indlagte patienter i størrelseordenen 1-3 dage og en reduktion i andelen af patienter med symptomvarighed over 14 dage med et NNT^a på 5-10 . Om end der er en tendens til en reduktion i risikoen for at blive indlagt med COVID-19, er forskellen ikke statistisk signifikant.



Bivirkninger

Bivirkningerne adskiller sig ikke fra de allerede kendte bivirkninger til budesonid og omfatter orofaryngial candidiasis, hoste, irriteret hals og hæshed. Da der er tale om en korterevarende behandling er bivirkningerne forbigående.

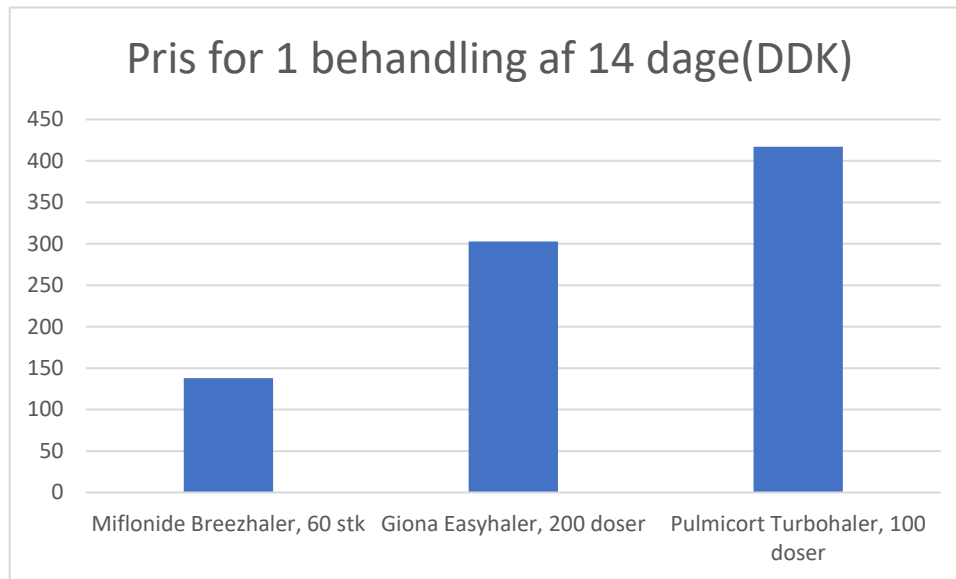


Pris

Der er tale om en behandling af relativ kort varighed (14 dage) med et generisk lægemiddel uden de store omkostninger. Den aktuelt billigste behandling (per 17. maj 2021) er Miflonide Breezhaler 400 mikrogram, 60 doser, der koster 138 kr.

^a number needed to treat (NNT): antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere 1 person opnår effekt sammenlignet med kontrolgruppen.

Prisoversigt



Priser for budesonid inhalationspulver, 400 mikrogram. Der skal anvendes 56 doser til 14 dages behandling. DKilde medicinpriser d. 17. maj 2021. Priserne kan skifte hver 14. dag.

Evidensgennemgang

Er præparatet effektivt?



Effekt

Inhaleret budesonid til symptomatiske ikke-indlagte COVID-19 patienter er undersøgt i to randomiserede forsøg – PRINCIPLE-studiet og STOIC-studiet^{1,2}. I begge studier blev budesonid givet i en dosis på 800 mikrogram 2 gange dagligt i tillæg til standardbehandling (undgå ryglejrning om natten, køligt sengemiljø, honning eller kodein mod hoste, rigelig med væske, ibuprofen/paracetamol ved feber)³. I begge studier fik kontrolgruppen standardbehandling alene. PRINCIPLE-studiet er det største studie med i alt 1.779 patienter med symptomdebut inden for 14 dage og positiv SARS-CoV2 PCR-test². De 751 patienter blev randomiseret til behandling med budesonid i 14 dage. Studiet inkluderede kun ældre over 65 år eller personer over 50 år med risikofaktorer. Studiet er på nuværende tidspunkt kun tilgængelig som preprint, dvs. det har ikke undergået fagfællebedømmelse. Det blev stoppet før tid, da en planlagt interimanalyse viste en klar gavnlig effekt af budesonid på varigheden af symptomatisk COVID-19. Man valgte at offentliggøre resultaterne af den foreløbige analyse uden fagfællebedømmelse, da effekten var så overbevisende. Den endelige analyse er endnu ikke offentliggjort, da der mangler fulde 28 dages opfølgning på 7 % af patienterne. STOIC-studiet inkludere voksne over 18 år med symptomdebut inden for 7 dage¹. I alt 139 patienter indgik i studiet, hvoraf de 70 blev behandlet med budesonid indtil de følte sig raske. Begge studier var ublindede og ekskluderede patienter allerede i behandling med inhalationssteroid.



Symptomvarighed

Begge studier fandt at budesonid reducerede tid til selvrapporteret overstået sygdom. I PRINCIPLE-studiet² var den mediane tid til overstået sygdom forkortet 3,0 dage [1,1 til 5,4] fra 14 dage til 11. Andelen af patienter, der blev raske indenfor 14 dage, var også højere i budesonid armen (32 %) i forhold til standardbehandlingen (22 %) svarende til et NNT på 10.

I STOIC-studiet var forskellen mindre udtalt med en 1 dag kortere ($p=0,007$) median tid til overstået sygdom i budesonid armen sammenlignet med standardbehandling. Efter 14 dage var 90 % symptomfrie i budesonid armen mod 70 % med standardbehandling alene svarende til et NNT på 5. Forskellen i sygdomsvarighed mellem de to studier skyldes sandsynligvis at patienterne i PRINCIPLE-studiet var ældre (gennemsnitlig alder på 63 år vs. 44 år), hvilket er en kendt risikofaktor for længere sygdomsvarighed⁴. Det er værd at bemærke at begge studier er ublindret, hvilket kan tænkes at påvirke tid til overstået sygdom, da patienterne selv skulle melde ind, når de følte sig raske igen.

Kontakter til sundhedsvæsenet, hospitalisering og død

I forhold til kontakter til sundhedsvæsenet var resultaterne fra de to studier ikke entydige. I STOIC-studiet¹ var der statistisk signifikant færre akutte kontakter til sundhedsvæsenet (inklusive akutte indlæggelser, kontakter til akut modtagelser/skadestue og vagtlæger) i budesonid armen, 1/70 (2 %), sammenlignet med standardbehandling alene, 10/69 (14 %) svarende til en forskel på 13,1 % [4,3 % til 21,8 %], dvs. et NNT på 8 [5 til 24]. Der blev ikke afrapporteret nogle dødsfald i studiet.

I PRINCIPLE-studiet² var der ingen statistisk forskel i antallet af indlagte eller døde patienter (opgjort samlet) i budesonid armen, 59/692 (8,5 %), og standardbehandling alene, 100/968 (10,3 %) , svarende til en forskel på 2,1 % [-0,7 % til 4,8 %], ligesom der ikke var forskel i andelen af patienter med mindst en kontakt til sundhedsvæsenet, 54 % vs. 58 % eller hospitaltskontakter der ikke førte til en indlæggelse, 2,7 % vs. 2,3 %.

Hvad er der af ulemper?



Bivirkninger

Det er forventeligt at bivirkningsprofilen af budesonid til behandling af COVID-19 ikke er anderledes end den kendte bivirkningsprofil. Dvs. de hyppigste bivirkninger til behandlingen vil være orofaryngeal candidiasis, hoste, irriteret hals og hæshed⁵. Da der er tale om en behandling af kortere varighed, vil man dog ikke forvente at se systemiske bivirkninger til behandlingen.

I STOIC-studiet havde 5/70 bivirkninger til budesonid i form af irriteret hals (4/70) og svimmelhed (1/70). Bivirkningerne ophørte ved seponering af budesonid. I PRINCIPLE-studiet blev bivirkninger ikke afrapporteret, men i budesonid-armen var der to indlæggelser, der ikke var relateret til COVID-19.

Hvad mere skal jeg vide?

Begrænset viden:

På nuværende tidspunkt bygger vores viden om effekten af budesonid til behandling af COVID-19 kun på to studier, hvoraf kun det ene har undergået fagfællebedømmelse og det andet studie er af relativt begrænset størrelse. Der er ingen viden om effekten hos patienter under 18 år og ret begrænset viden om effekten hos patienter under 50 år. Det er heller ikke belyst hvilken betydning delvis immunitet i form af vaccination eller tidligere COVID-19 infektion har på effekten. Effekten vil potentielt kunne være mindre, da man vil forvente mildere COVID-19 forløb hos patienter med delvis immunitet.

Kontraindikationer:

Overfølsomhed over budesonid er eneste absolutte kontraindikation.

Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med aktiv eller passiv pulmonal tuberkulose samt hos patienter med andre virus- eller svampeinfektioner i luftvejene.

Interaktioner:

Samtidig behandling med potente hæmmere af CYP3A4, såsom itraconazol, clarithromycin eller hiv-protease-hæmmere kan øge risikoen for systemiske bivirkninger til budesonid. Da behandlingen er kortvarig er denne risiko dog mindre betydende.

Patientpræferencer og særlige forhold:

Hos specielt yngre patienter er risikoen for længerevarende forløb af COVID-19 mindre og det bør derfor afklares med patienten om besværet ved behandlingen står i rimeligt mål med effekten. Det kan være udfordrende at sikre korrekt inhalationsteknik grundet smitterisikoen ved dyb in- og expiration. Der ligger instruktionsvideoer for de fleste inhalationsdevices på min.medicin.dk.

Referencer

1. Ramakrishnan, S. *et al.* Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* S2213260021001600 (2021) doi:10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
2. PRINCIPLE Collaborative Group *et al.* Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.04.10.21254672> (2021) doi:10.1101/2021.04.10.21254672.
3. Recommendations | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>.
4. Tenforde, M. W. *et al.* Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **69**, 993–998 (2020).
5. Lægemiddelstyrelsen. *PRODUKTRESUMÉ for Pulmicort Turbohaler, inhalationspulver (Orifarm)*. www.produktresume.dk (2018).