

Folia Pharmacotherapeutica februari 2024

## Versnellen inhalatiecorticosteroiden het herstel bij ambulante patiënten met COVID-19?

### Kernboodschap

De ACTIV-6 trial onderzocht het effect van fluticasonfuroaat via inhalatie bij ambulante COVID-19-patiënten. In tegenstelling tot de PRINCIPLE trial, die we in de Folia van oktober 2021 bespraken, toont de ACTIV-6 trial geen significant effect van inhalatiecorticosteroiden op symptoomresolutie, wat te verklaren is door de verschillen in leeftijd en vaccinatiestatus bij de onderzochte populatie. Ook was de Principle trial niet geblindeerd en niet placebo-gecontroleerd.

De resultaten versterken de boodschap dat inhalatiecorticosteroiden in de huidige context wellicht geen plaats hebben bij milde tot matige COVID-19 zonder risicofactoren in een ambulante setting.

### Waarom is deze studie belangrijk?

In de Folia van oktober 2021 bespraken we de PRINCIPLE- studie, een open label studie over het gebruik van budesonide via inhalatie bij ambulante patiënten met symptomatische COVID-19. De studie gaf aan dat de tijd tot herstel kon verkorten van 15 dagen bij standaardzorg tot 12 dagen bij toevoeging van budesonide via inhalatie. De studie toonde geen gunstig effect op ziekenhuisopname of sterfte. Er waren echter beperkingen aan deze studie, zoals het ontbreken van blinding en een placebogroep, en de tijd tot herstel was gebaseerd op zelfrapportering.

Drie RCT's die het gebruik van ciclesonide via inhalatie onderzochten, toonden daarentegen geen verandering ten opzichte van placebo in duur van symptomen<sup>1-3</sup>. Al deze studies includeerden vooral niet-gevaccineerde personen tijdens de epidemie met de alfa-variant, niet meer representatief voor de huidige context.

In dit artikel bespreken we de ACTIV-6 studie, die uitgevoerd werd bij een gevaccineerde, relatief jonge en gezonde populatie in een periode waarin de delta en omicron variant actief waren<sup>4</sup>.

### Opzet van de studie

- De ACTIV-6 trial (van augustus 2021 tot februari 2022) is een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie bij 1 407 ambulante laag-risico patiënten van 30 jaar of ouder met bevestigde COVID-19 en minstens 2 symptomen van een acute infectie ( Zie meer info) . De behandelgroep kreeg 200 µg fluticasonfuroaat via inhalatie éénmaal per dag gedurende 14 dagen.



Voor inclusie in deze studie waren 2 van volgende symptomen nodig naast een bevestigde COVID-19 test: vermoeidheid, kortademigheid, koorts, hoest, misselijkheid, overgeven, diarree, spierpijnen, rillingen, hoofdpijn, keelpijn, nasale symptomen en verlies van smaak of geur.

- Het primaire eindpunt was de tijd tot blijvend herstel, gedefinieerd als 3 opeenvolgende dagen zonder symptomen. Dit eindpunt is gebaseerd op zelfrapportering en dus geen objectieve eindkomstmaat.
- Secundaire uitkomsten omvatten hospitalisatie of sterfte binnen 28 dagen en een samengesteld eindpunt van raadpleging van de spoeddiensten, hospitalisatie of sterfte binnen 28 dagen.

### Resultaten in het kort

- 715 deelnemers gebruikten 200 microgram fluticasonfuroaat via inhalatie per dag gedurende 14 dagen. 692 deelnemers kregen placebo. De gemiddelde leeftijd was 47 jaar.
- De vaccinatiestatus in de studie was hoog, waarbij 65% minstens twee doses van het COVID-19-vaccin had ontvangen. De gemiddelde body mass index (BMI) van de deelnemers was 28.
- De periode tussen het begin van de symptomen en het starten van fluticason of placebo bedroeg gemiddeld 5 tot 6 dagen.
- Het primaire eindpunt van de studie vertoonde geen statistisch significant verschil tussen de

behandelgroep en de placebogroep (HR van 1,01; 95%-BI van 0,91 tot 1,12).

- De secundaire eindpunten, die op dag 28 werden gemeten, vertoonden eveneens geen statistisch significant verschil tussen de behandelgroep en de placebogroep. Er waren echter geen sterftes, en hospitalisatie was zeer zeldzaam (3 gevallen in beide groepen), waardoor deze resultaten moeilijker te interpreteren zijn.
- Wat betreft veiligheid bleek de incidentie van ongewenste effecten vergelijkbaar te zijn in zowel de behandel- als de placebogroep.

## Conclusie

- De ACTIV-6 trial toont geen significant effect van fluticasonfuroaat via inhalatie op symptoomresolutie bij ambulante laag-risicopatiënten met COVID-19 in vergelijking met placebo.
- Dit is in tegenstelling tot de PRINCIPLE trial die wel een effect aantoonde. Het verschil in uitkomsten tussen de twee studies is mogelijk te wijten aan de verschillen in leeftijd en in vaccinatiestatus van de onderzochte populaties en de andere virusvarianten.
- Er is in de huidige context waarschijnlijk geen plaats voor de behandeling met inhalatiecorticosteroiden bij milde tot matige COVID-19 in de ambulante setting bij patiënten zonder risicofactoren. Dit is de conclusie van de auteurs en wordt ook gedeeld door het KCE en NHG.
- In de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in zowel de ambulante setting als ziekenhuissetting, sluiten de auteurs zich aan bij het besluit van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Volgens hen is er onvoldoende bewijs om het gebruik van inhalatiecorticosteroiden aan te bevelen bij ambulante patiënten met COVID-19. De NHG-standaard "covid-19" ontraadt het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden als behandeling voor COVID-19. Het is belangrijk op te merken dat deze aanbevelingen zijn opgesteld zonder rekening te houden met de resultaten van de ACTIV-6 studie. De ACTIV-6 studie voegt nu dus verdere onderbouwing toe aan het standpunt dat het niet aan te raden is om inhalatiecorticosteroiden voor te schrijven aan ambulante patiënten met COVID-19.
- Eventuele winst bij populatie met meer risicofactoren of bij oudere patiënten is niet uit te sluiten op basis van deze studie.

## Bronnen

- 1 Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:42-9.
- 2 Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1010-6.
- 3 Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of Covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ* 2021;375:e068060.
- 4 Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Hernandez AF, Collins S, McCarthy MW, Jayaweera D, Gentile N, Castro M, Sulkowski M, McTigue K, Felker GM, Ginde AA, Dunsmore SE, Adam SJ, DeLong A, Hanna G, Remaly A, Thicklin F, Wilder R, Wilson S, Shenkman E, Naggie S; ACTIV-6 Study Group and Investigators. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa2209421. PMID: 37733308; PMCID: PMC10597427.

## 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.