

HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET  
Krisestab HOD  
Postboks 8011 Dep  
0030 OSLO

Deres ref.: Covid-19 oppdrag 434  
Vår ref.: 21/12750-2  
Saksbehandler: Sigrid Beitland  
Dato: 30.04.2021

## Svar på Covid-19 oppdrag 434 fra HOD - Kunnskapsoppsummering om inhalasjonssteroider

Svar på dette oppdraget finnes vedlagt.

### OPPSUMMERING

- HelseDirektoratet har i samarbeid med FHI kartlagt hva som finnes av pågående eller ferdigstilte kunnskapsoppsummeringer om effekten av inhalasjonssteroider hos pasienter med mild covid-19 sykdom.
- Dokumentasjon om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 ser foreløpig ut til å være begrenset til to enkeltstudier.
- Det anses ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig kunnskapsoversikt om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 nå siden dokumentasjonen sannsynligvis være begrenset til de to studiene som er beskrevet i denne kartleggingen.

Svaret på oppdraget er utarbeidet på grunnlag av faglige underlag fra Folkehelseinstituttet (FHI) datert 29.04.21, dette ligger vedlagt. HelseDirektoratet er enig i konklusjonene til FHI.

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.  
direktør

Torunn Janbu  
avdelingsdirektør

*Dokumentet er godkjent elektronisk*

#### HelseDirektoratet

Avdeling spesialisthelsetjenester

Sigrid Beitland

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: (+47) 47 47 20 20

Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helseDir.no • www.helseDirektoratet.no

Kopi:

Kontaktperson

---

FOLKEHELSEINSTITUTTET

Utbrudd @fhi.no

<b>Mottaker</b>	<b>Kontaktperson</b>	<b>Adresse</b>	<b>Post</b>
HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET	Krisestab HOD	Postboks 8011 Dep	0030 OSLO

# Svar på covid-19 oppdrag fra HOD 434 - Kunnskapsoppsummering om inhalasjonssteroider

---

## Oppsummering

- HelseDirektoratet har i samarbeid med FHI kartlagt hva som finnes av pågående eller ferdigstilte kunnskapsoppsummeringer om effekten av inhalasjonssteroider hos pasienter med mild covid-19 sykdom.
- Dokumentasjon om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 ser foreløpig ut til å være begrenset til to enkeltstudier.
- Det anses ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig kunnskapsoversikt om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 nå siden dokumentasjonen sannsynligvis være begrenset til de to studiene som er beskrevet i denne kartleggingen.

Svaret på oppdraget er utarbeidet på grunnlag av faglige underlag fra Folkehelseinstituttet (FHI) datert 29.04.21, dette ligger vedlagt. HelseDirektoratet er enig i konklusjonene til FHI.

---

## Oppdraget fra Helse- og omsorgsdepartementet

### Bakgrunn

Publikasjon fra Lancet viser god effekt a å gi inhalasjon med budesonide hos pasienter utenfor sykehus, for å forebygge alvorlig utfall.

### Oppdrag

Det bes om at HelseDirektoratet, i samarbeid med FHI, kartlegger hva som finnes av kunnskapsoppsummeringer (både pågående og eksisterende) om effekt av inhalasjonssteroider blant pasienter med mild covid-19.

**Frist:** 30. april

**Kontaktperson i HOD:** Siri Hauge, mail [Siri-Helene.Hauge@hod.dep.no](mailto:Siri-Helene.Hauge@hod.dep.no), telefon 988 70 920.

Svaret på oppdraget er utarbeidet på grunnlag av artikkel vedlagt fra HOD og faglig underlag fra FHI datert 29.04.21, disse ligger vedlagt. Frist for tilbakemelding på oppdraget er satt til 30.04.21 klokken 15:00.

## Bakgrunn

Behandling med systemiske (per oralt eller intravenøst) steroider har blitt utprøvd i kliniske studier av alvorlig og kritisk syke covid-19 pasienter. Kunnskapsoversikter som inkluderer disse studiene konkluderer med at systemisk administrerte steroider kan bidra til å redusere risiko for død og behov for mekanisk ventilasjon hos pasienter med svært alvorlig covid-19. På bakgrunn av dette er bruk av systemiske steroider anbefalt i norske og internasjonale behandlingsanbefalinger for alvorlig og kritisk syke covid-19 pasienter, behandlingen er derimot ikke anbefalt hos mindre syke covid-19 pasienter.

Nyere forskning indikerer at steroider brukt som inhalasjon til mindre syke covid-19 pasienter kan redusere behovet for medisinsk oppfølging og sykehusinnleggelse. På bakgrunn av dette har Helsedirektoratet i samarbeid med FHI kartlagt hva som finnes av pågående og ferdigstilte kunnskapsoppsummeringer og enkeltstudier på dette området.

## Andre relevante oppdrag

Vi kan ikke se at det er andre relevante covid-19 oppdrag knyttet til denne saken.

## Faglig underlag fra Folkehelseinstituttet

Kartleggingen fra FHI omfatter effekt av inhalasjonssteroid ved mild covid-19, men også effekt av kortikosteroider ved kritisk og alvorlig covid-19, og direkte sammenligning av administrasjonsformer.

Kunnskapsoppsummeringen knyttet til effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 viste at det foreløpig ikke finnes pågående eller ferdigstilte kunnskapsoversikter på området.

Kartleggingen identifisert to enkeltstudier som begge er randomiserte kontrollerte studier, STOIC (NCT04416399) og PRINCIPLE (ISRCTN86534580).

FHI oppsummerer funnene slik:

- Kartleggingen viser at det foreligger et stort antall kunnskapsoversikter og enkeltstudier om effekt av kortikosteroider ved alvorlig/kritisk sykdom. FHI har ikke identifisert studier som sammenligner ulike administrasjonsformer. Dokumentasjon om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 ser foreløpig ut til å være begrenset til to enkeltstudier.
- En ny kunnskapsoversikt vil sannsynligvis ikke bidra med ny kunnskap om effektforskjeller mellom ulike administrasjonsformer for steroider i behandlingen av covid-19. FHI anser det derfor ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig oversikt.
- En ny kunnskapsoversikt om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 vil sannsynligvis være begrenset til to studier som er beskrevet i denne kartleggingen. FHI anser det ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig oversikt.

Den faglige vurderingen fra FHI datert 29.04.21 er vedlagt i sin helhet. Helsedirektoratet er enig i konklusjonene til FHI.

Kontaktperson i FHI er Kjetil Gundro Brurberg, mail [KjetilGundro.Brurberg@fhi.no](mailto:KjetilGundro.Brurberg@fhi.no), telefon 916 19 280.

## Helsedirektoratets vurdering/konklusjon/anbefaling

### **Vurdering av kunnskapsgrunnlaget for bruk av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 sykdom**

Resultatene av kartleggingen viser at det foreløpig ikke finnes pågående eller publiserte kunnskapsoppsummeringer om effekten av inhalasjonssteroider hos pasienter med mild covid-19 sykdom.

Kartleggingen identifiserte to randomiserte, kontrollerte studier som omhandler effekt av inhalasjonssteroider hos pasienter med symptomer på covid-19 utenfor sykehus, den ene av disse studiene er vedlagt i oppdraget fra HOD, den andre er ikke ferdigstilt.

### **Vurdering av nytten av en ny kunnskapsoversikt**

Det anses ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig kunnskapsoversikt om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 nå siden dokumentasjonen sannsynligvis være begrenset til de to studiene som er beskrevet i denne kartleggingen.

Direktoratet er åpen for at en ny kunnskapsoversikt kan være nyttig dersom det publiseres resultater fra nye studier som har undersøkt effekten av inhalasjonssteroider hos pasienter med mild covid-19 sykdom.

### **Konklusjon/anbefaling**

Kunnskapsgrunnlaget knyttet til effekten av inhalasjonssteroider hos pasienter med mild covid-19 sykdom er sparsomt siden kartleggingen identifiserte kun to kliniske studier hvorav kun en er ferdigstilt.

Kontaktperson i Helsedirektoratet er Sigrid Beitland, mail [sigrid.beitland@helsedir.no](mailto:sigrid.beitland@helsedir.no), telefon 990 40 594.

COVID-19  
**Oppdrag fra HOD nr. 434**

29. april 2021



## Oppdrag 434 Kunnskapsoppsummering om inhalasjonssteroider

### **Bakgrunn**

Publikasjon fra Lancet viser god effekt av å gi inhalasjon med budesonide hos pasienter utenfor sykehus, for å forebygge alvorlig utfall.

### **Oppdrag**

Det bes at Helsedirektoratet, i samarbeid med FHI, kartlegger hva som finnes av kunnskapsoppsummeringer (pågående og eksisterende) om effekt av inhalasjonssteroider blant pasienter med mild covid-19.

**Frist: 30. april**

**Kontaktperson i HOD: Siri Hauge, mobil 98870920.**

### **Oppsummering**

- Kartleggingen viser at det foreligger et stort antall kunnskapsoversikter og enkeltstudier om effekt av kortikosteroider ved alvorlig/kritisk sykdom. FHI har ikke identifisert studier som sammenligner ulike administrasjonsformer. Dokumentasjon om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 ser foreløpig ut til å være begrenset til to enkeltstudier.
- En ny kunnskapsoversikt vil sannsynligvis ikke bidra med ny kunnskap om effektforskjeller mellom ulike administrasjonsformer for steroider i behandlingen av covid-19. FHI anser det derfor ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig oversikt.
- En ny kunnskapsoversikt om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 vil sannsynligvis være begrenset til to studier som er beskrevet i denne kartleggingen. FHI anser det ikke som hensiktsmessig å starte arbeidet med en fullstendig oversikt.

## Folkehelseinstituttets vurdering

Kortikosteroider har vist seg å ha en rolle i behandlingen av alvorlig/kritisk covid-19 (1-3). På oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet har FHI utført en enkel kartlegging av studier og kunnskapsoversikter som vurderer effekt av kortikosteroider. Hovedsøket ble utført i Epistemonikos' database over forskning på covid-19 (L\*OVE). Søket ble begrenset til publikasjoner om «steroider» og ble gjennomført uten å legge på begrensninger knyttet til administrasjonsform. Det ble gjort egne søk etter pågående kunnskapsoversikter og primærstudier i PROSPERO og International Clinical Trials Registry Platform. I arbeidet med kartlegging har vi gått gjennom kunnskapsoversikter og randomiserte kontrollerte studiene for å identifisere relevant dokumentasjon. De identifiserte oversiktene og studiene kan i hovedsak sies å belyse tre ulike spørsmål.

### Effekt av kortikosteroider ved kritisk og alvorlig covid-19

Søket identifiserte 170 kunnskapsoversikter, hvorav et stort antall primært omhandlet effekt av steroider blant sykehusinnlagte pasienter med covid-19 (kritisk og alvorlig covid-19). De tilgjengelige oversiktene baserer seg i stor grad på de samme enkeltstudiene og konkluderer med at systemisk *administrerte* steroider kan bidra til å redusere risiko for død og behov for mekanisk ventilering blant pasienter med svært alvorlig covid-19 (4). For sykehusinnlagte pasienter med mindre alvorlig covid-19 er effekten av kortikosteroider mer usikker. Det er ikke identifisert studier som undersøker effekt av inhalasjonssteroider hos kritisk eller alvorlig syke.

### Direkte sammenligning av administrasjonsformer

Ingen av de identifiserte kunnskapsoversiktene hadde identifisert studier som sammenlignet effekt av ulike administrasjonsformer for kortikosteroider. Det er heller ikke identifisert protokoller for systematiske oversikter som spesifikt søker å sammenligne effekt av ulike administrasjonsformer.

### Effekt av inhalasjonssteroid ved mild covid-19

Ingen av de identifiserte kunnskapsoversiktene hadde identifisert studier om effekt av inhalasjonssteroider blant pasienter med mild covid-19. Studier om effekt av inhalasjonsstudier burde blitt fanget opp i eksisterende kunnskapsoversikter, og vi kan dermed slå fast at STOIC (NCT04416399) og PRINCIPLE (ISRCTN86534580) foreløpig er de eneste randomiserte kontrollerte studiene om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 (5, 6).

STOIC randomiserte voksne ( $\geq 18$  år) med nyoppståtte symptomer på covid-19 til vanlig oppfølging med eller uten bruk av inhalasjonssteroider (5). I PRINCIPLE randomiserte forfatterne eldre ( $\geq 65$  eller  $\geq 50$  med komorbiditet) med milde symptomer på covid-19 til vanlig oppfølging med eller uten bruk av inhalasjonssteroider (6). Forfatterne bak STOIC konkluderer med at tidlig bruk av inhalasjonssteroider kan redusere behov for sykehusinnleggelse. Resultater fra PRINCIPLE er foreløpig bare tilgjengelig som preprint av en interimanalyse, og den antyder raskere tilfriskning blant pasienter som ble randomisert til inhalasjonssteroider. Det er foreløpig ikke publisert data om sykehusinnleggelser fra PRINCIPLE. Verken STOIC og PRINCIPLE har målt farmakologiske bivirkninger.

Det er ikke identifisert andre pågående studier om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19 enn STOIC og PRINCIPLE (5, 6).



### Vurdering av behov for kunnskapsoversikter

Data om effekt av inhalasjonssteroider for pasienter med symptomer på covid-19 utenfor sykehus er foreløpig tilgjengelig fra to enkeltstudier (5, 6), hvorav den ene studien ikke er ferdigstilt (6). De to studiene ser ut til å presentere konsistente funn, men det er vanskelig å konkludere før Yu og medarbeidere publiserer data for sykehusinngelger. Nye studier om effekt av inhalasjonssteroider raskt vil sannsynligvis inkluderes i levende nettverksmetaanalyser om farmakologisk behandling av covid-19 (3). FHIs vurdering er at det vil være mer hensiktsmessig å utnytte data fra eksisterende levende nettverksmetaanalyser fremfor å lage en egen kunnskapsoppsummering om effekt av inhalasjonssteroider ved mild covid-19.

Ingen eksisterende kunnskapsoversikter har identifisert enkeltstudier som sammenligner effekt av ulike administrasjonsformer. Søk etter pågående studier har heller ikke gitt resultater. Ettersom primærstudier mangler ansees det som lite hensiktsmessig å starte arbeid med en ny kunnskapsoversikt om effekt av ulike administrasjonsformer.

### Referanser

1. Norsk forening for indremedisin. Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19 (V6.0) <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-infeksjonsmedisin/aktuelt/2020/>
2. Verdens helseorganisasjon. WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
3. Surviving Sepsis Campaign. COVID-19 guideline. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19>
4. Siemieniuk RAC et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis BMJ 2020;370:m2980 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
5. 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* 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5)
6. Yu LM et al Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. medRxiv (preprint publisert 12. april 2021) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1.full.pdf>

### Merknad

FHI ber om at vurderingen i sin helhet, inklusiv grafisk utforming, legges ved i det endelige svaret til HOD.

**From:** Gjein Harald <Harald.Gjein@hod.dep.no> on behalf of HOD-Krisestab\_NY <Krisestab\_NY@hod.dep.no>  
**Sent:** 21. april 2021 16:35  
**To:** Beredskap Hdir  
**Cc:** HOD-Krisestab\_NY; Hauge Siri Helene; Fosse Arne Marius; ## HOD-KRISELEDELSEN  
**Subject:** Oppdrag 434 Kunnskapsoppsummering om inhalasjonssteroider  
**Attachments:** budesonide-covid-19-2021.pdf

### **Oppdrag 434 Kunnskapsoppsummering om inhalasjonssteroider**

#### **Bakgrunn**

Publikasjon fra Lancet viser god effekt av å gi inhalasjon med budesonide hos pasienter utenfor sykehus, for å forebygge alvorlig utfall.

#### **Oppdrag**

Det bes at Helsedirektoratet, i samarbeid med FHI, kartlegger hva som finnes av kunnskapsoppsummeringer (både pågående og eksisterende) om effekt av inhalasjonssteroider blant pasienter med mild covid-19.

**Frist: 30. april**

**Kontaktperson i HOD: Siri Hauge, mobil 98870920.**

#### **Hilsen Harald**



Helse- og omsorgsdepartementet

Harald Gjein  
Spesialrådgiver  
HOD Krisestab

Vakttelefon: 22 24 47 77  
Krisestab\_ny@hod.dep.no

E-post til HOD Krisestab leses i tidsrommet 08:00-20:00 på hverdager og 09:00-18:00 i helger og på helligdager. Ved tidskritiske henvendelser utenom disse tidene skal beredskapsvakten ringes på vakttelefonen. Andre henvendelser vil håndteres påfølgende dag.