

## 흡입형 스테로이드 (Inhaled steroids) – Budesonide, Ciclesonide

### ○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 흡입형 스테로이드 (Inhaled steroids) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?

### ○ PICO 요소

**Population:** 코로나19 확진자

**Intervention:** 흡입형 스테로이드 (Inhaled steroids)  
- Budesonide, Ciclesonide

**Comparators:** Standard of Care (SOC) or placebo

**Outcomes:**

(1) 핵심적(critical): 사망, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간)

(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

**Study design:** RCT

### ○ 권고문

흡입형 스테로이드는 코로나19 확진된 초기 환자에게 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다(근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류).

#### [권고문 개정 관련 정보]

2022.10.

기존의 권고문을 유지한다.

### ○ 흡입형 코르티코스테로이드 관련 기본 정보

흡입형 코르티코스테로이드 (Budesonide)는 합성, 흡입형 코르티코스테로이드로써 강력한 글루코코르티코이드 활성도와 약한 미네랄코르티코이드 활성도를 가지고 있다. 광범위 항염증 효능을 가지고 있으며 천식, 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 만성 호흡기 질환 치료에 허가된 약제이다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

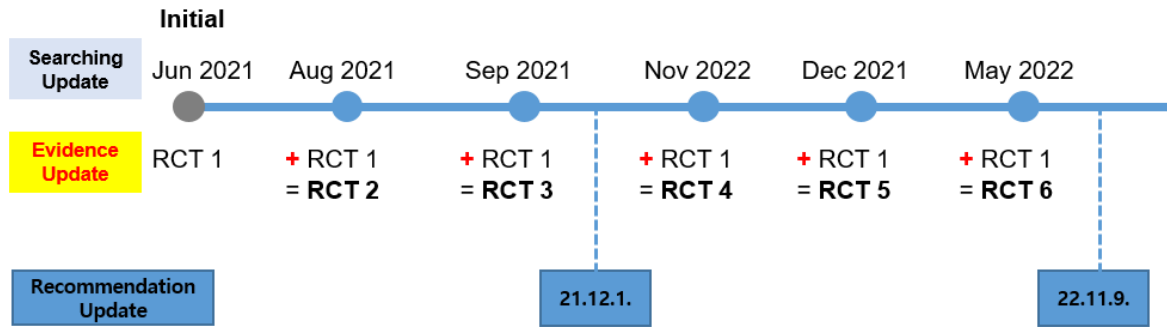


그림 1 근거 확인 업데이트 현황

2021년 6월 11일 최초 검색(358건) 이후, 10번의 검색 업데이트를 통해 2022년 8월까지 35건이 추가로 검색되었다. 중복문헌을 제외하고 335건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 42건의 원문을 1차 선정하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구가 선택되었다(Budesonide 2편, Ciclesonide 4편).

Ramakrishnan 등(1)의 연구는 영국에서 시행된 2상 RCT로 코로나19증상 발현된 지 7일 이내 18세이상 성인 대상자를 28일간 추적한 연구로 budesonide와 표준치료(대증적 치료)를 비교한 연구로 총 146명을 대상으로 포함하고 있다.

Yu 등(2)의 연구는 영국에서 이루어진 대규모 RCT로 65세 이상 또는 50세 이상의 동반질환이 있는 코로나19 환자 4700명을 대상으로 중재군에 Budesonide를 대조군에 표준치료를 수행하여 비교한 연구이다.

Song 등(3) 연구는 한국에서 수행되었고, 경증-중등도 코로나19 환자 총 61명을 대상으로 하며 중재군에 Ciclesonide, 대조군에 표준치료를 수행한 연구이다. 세 연구 모두 최대 28일까지 추적 관찰한 연구이다.

Clemency 등(4)의 연구는 미국에서 수행되었고, 12세 이상의 발열, 기침, 호흡곤란 중 1개 이상의 증상이 있는, 72시간 이내 코로나19 확진자 400명을 대상으로 중재군에 Ciclesonide, 대조군에 위약과 표준치료를 수행하여 비교한 연구이다.

Duvignaud 등(5)의 연구는 프랑스에서 시행된 연구로서, 코로나19 증상 발현 7일 이내의 코로나19 확진자로, 입원이나 급성 산소치료가 필요하지 않은 60세 이하의 성인 217명을 대상으로 중재군에 Ciclesonide, 대조군에 위약과 표준치료를 수행하여 비교한 연구이다.

Ezer 등(6)의 연구는 캐나다에서 시행된 연구이며, 한 개 이상의 코로나19 증상이 있는 18세 이상의 코로

나19 확진자 522명을 대상으로, 중재군에 Ciclesonide, 대조군에 위약과 표준치료를 수행하여 비교한 연구이다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다. 참고로 대상자 특성이 경증 또는 고위험으로 다르고, 투여한 약물이 달라서 메타분석을 통한 합성은 시행하지 않았다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

초기 코로나19 환자 치료시 Budesonide의 경우 임상적 회복에 걸린 시간은 중재군이 평균 8일, 대조군이 평균 12일로 유의하게 짧았다(Mean difference: -4.00, 95% CI: -6.16 to -1.84], 그리고 코로나19 증상으로 인한 응급 병원 방문 횟수도 중재군에서 유의하게 적었다 (RR 0.18, 95% CI 0.04 to 0.79). <표 1>

표 1. GRADE 결과요약표-초기 코로나19 환자에서 Budesonide와 표준치료 비교

Budesonide compared to Standard care for early COVID-19						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care for early COVID-19	Risk with Budesonide				
Clinical recovery time (days) (Critical)	The mean clinical recovery time (days) was 0	MD 4 lower (6.16 lower to 1.84 lower)	-	146 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a</sup>	
Urgent hospital visit (Important)	151 per 1,000	27 per 1,000 (6 to 119)	RR 0.18 (0.04 to 0.79)	146 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a</sup>	

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. Small sample size, only one study

고위험 코로나19 환자(65세 이상 또는 50세 이상의 동반질환이 있는 환자)를 대상으로 한 Budesonide와 표준치료와의 비교연구 1편<표 2>에서 사망은 두 군간 유의한 차이가 없었고, 임상적 회복에 걸린 시간은 중재군이 유의하게 짧았으나(MD -1.00 [95% CI -1.58 to -0.42], 그 외 주요 결과지표인 모든 증상으로부터의 회복 건수, 중환자실 입실, 기계환기 필요 역시 군간 차이는 유의하지 않았다.

표 2. GRADE 결과요약표- 고위험 코로나19 환자에서 Budesonide와 표준치료 비교

Budesonide compared to Standard care for high risk COVID-19 patients						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care for high risk patients	Risk with Budesonide				
Death (Critical)	13 per 1,000	<b>8 per 1,000</b> (3 to 21)	<b>RR 0.61</b> (0.22 to 1.67)	1586 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,b,c	
Clinical recovery time (days) (Critical)	The mean clinical recovery time (days) was 0	<b>MD 1 lower</b> (1.58 lower to 0.42 lower)	-	1433 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,b,c	
Alleviation of all symptoms (Important)	910 per 1,000	<b>901 per 1,000</b> (873 to 928)	<b>RR 0.99</b> (0.96 to 1.02)	1433 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,c	
Intensive care unit admission (Important)	27 per 1,000	<b>13 per 1,000</b> (6 to 27)	<b>RR 0.48</b> (0.23 to 1.01)	1550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,b,c	
Mechanical ventilation (Important)	18 per 1,000	<b>17 per 1,000</b> (8 to 35)	<b>RR 0.94</b> (0.44 to 1.98)	1560 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,b,c	

a. Unblinded, concern on detection bias

b. Only one study and rare events

c. only one study

경증-중증 위험도의 코로나19 환자에서 Ciclesonide과 표준치료를 비교한 연구는 4편이었으며, 28-30일 사망, 임상적 회복진수, 입원, 입원기간 모두 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 3).

표 3. GRADE 결과요약표- 경증-중증도 코로나19 환자에서 Ciclesonide와 표준치료 비교

Ciclesonide compared to Standard care Mild to Moderate for COVID-19						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care Mild to Moderate	Risk with Ciclesonide				
Mortality at 28~30 days	5 per 1,000	<b>1 per 1,000</b> (0 to 20)	<b>RR 0.19</b> (0.01 to 3.96)	807 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b,c</sup>	
Clinical improvement 14days	447 per 1,000	<b>492 per 1,000</b> (429 to 568)	<b>RR 1.10</b> (0.96 to 1.27)	869 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,d</sup>	
Hospitalization at 14days	72 per 1,000	<b>73 per 1,000</b> (33 to 163)	<b>RR 1.01</b> (0.45 to 2.25)	418 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b,d</sup>	
Duration of hospitalization (days)	The mean duration of hospitalization (days) was <b>0</b>	<b>MD 0.4 lower</b> (4.22 lower to 3.42 higher)	-	61 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Low <sup>c,d</sup>	
Clinical improvement 7days	202 per 1,000	<b>219 per 1,000</b> (168 to 283)	<b>RR 1.08</b> (0.83 to 1.40)	814 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,d</sup>	

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

**Explanations**

- a. Risk of bias issue(allocation)
- b. Rare events
- c. Only one study
- d. wide confidence interval

## ○ 권고 고려사항

### 1. 근거수준(GRADE 적용)

근거수준은 핵심적인 결과지표인 '임상적인 회복에 걸린 시간' 및 '임상적 회복 건수', '사망'에서는 불확실한 눈가림 영향으로 인한 비플립위험 또는 적은 표본수로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '낮음'으로 평가되었고, 따라서 Budesonide 및 Ciclesonide 각각 종합 근거수준은 '낮음'으로 판정하였다.

### 2. 이득과 위해

흡입형 코르티코스테로이드는 budesonide RCT 2편을 포함하여 총 6개의 RCT가 보고되어 있었다. 환자군이 경증 또는 고위험 군, 투여한 약물도 budesonide 또는 ciclesonide로 차이가 있고, budesonide RCT의 경우(1, 2) 코로나 19 감염 초기 응급치료의 필요성을 감소시키거나 회복 시기를 단축시키는 것 외에 주요 임상 지표인 사망, 중환자 입실등에서 중재군에서 일관된 이득이 관찰되지 않았다.

흡입형 ciclesonide의 197명 중재군과 203명 대조군 연구에서 코로나 19 감염으로 인한 응급실 내원이나 입원 횟수는 줄었으나 오히려 코로나 19 관련 증상 회복 시간을 단축시키지는 못했다(4). 이보다 더 소규모로 진행된 나머지 3편의 연구에서도 흡입형 ciclesonide가 코로나 19 환자에서 임상적 이득이 있음을 증명하지 못했다(3,5,6). 비임상지표는 ciclesonide의 경우에만 바이러스 유출 기간을 단축시켰으나 단일 소규모 연구로 이득을 판단하기에는 근거가 부족하다(3). 현재까지 연구 결과를 볼 때, 코로나19 치료를 위해 흡입형 코르티코스테로이드 사용은 이득을 판단할 수 없다. Budesonide 경우 중재군에서 증상의 정도를 감소시키고 입원을 줄이며, 대조군에 비해 감염이 늘거나 항생제 투여가 늘지 않았고 ciclesonide 경우 두통, 오심, 입마름, 후두부 자극, 구강 칸디다증 등의 증상 보고가 있었지만 대조군과 통계적 차이를 보이지 않거나, 정도가 심하지 않아 안전성에 대해서는 수용 가능할 수 있지만 대규모 인원의 다양한 중증도의 환자와 임신부를 포함한 다른 집단에 대한 평가는 없어 안전성에 대한 평가는 보류한다.

### 3. 가치와 선호도

흡입형 코르티코스테로이드는 이미 천식, 만성폐쇄성 폐질환 등을 치료에 사용되고 있는 약제로 임상적 경험이 많고 경구나 정주 스테로이드 제제에 비해 전신 부작용이 적어 임상 적용에 선호도가 높을 가능성이 있다. 그런데, Ramakrishnan 등 (1)의 연구 중재군에서 심하진 않지만 4명이 연하통, 한명이 두통 소견을 보이고

Song 등 (3)의 연구에서 중재군에서도 3명이 흡입 후 오심, 연하통, 두통 Ezer 등 (6)의 연구에서 두통, 오심, 후두부 자극 등이 대조군에 비해 중재군에서 좀 더 많이 보였던 것으로 보아 안정성에서 문제가 되진 않지만 흡입형 약제 투여 특징상 환자에게 적용 시 순응도가 떨어질 가능성은 있다. 그리고, 흡입형 코르티코스테로이드 효과와 관련한 연구는 주요 임상 지표에 대해서는 뚜렷한 효과를 보이지 못해 이득에 대해서 판단을 내릴 수 없다.

#### 4. 자원(비용 포함)

흡입형 코르티코스테로이드 제제는 국내에서 만성폐질환 환자에서 사용 승인은 되어있으나 코로나19 환자에서 치료 비용-효과 분석은 없는 상태이다.

#### 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인에서는 코로나 19 치료를 위해서 흡입형 코르티코스테로이드 (budesonide) 사용은 권고 여부를 판단하기에는 근거가 부족하다고 언급하고 있으며, 호주 가이드라인에서는 산소 요구량이 없고 질병 악화의 위험인자가 1개 이상 있는 환자의 경우, 증상 발생 14일 이내 흡입형 budesonide 또는 ciclesonide 투여를 고려해 볼 수 있음을 조건부 권고하고 있다.

#### 참고문헌

1. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021. 2. Haugen BRM, Alexander EK, Bible
2. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, 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. *Lancet.* 2021;398(10303):843-55.
3. Song JY, Yoon JG, Seo YB, Lee J, Eom JS, Lee JS, et al. Ciclesonide Inhaler Treatment for Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(16):12.
4. Clemency, B. M., Varughese, R., Gonzalez-Rojas, Y., Morse, C. G., Phipatanakul, W., Koster, D. J., & Blaiss, M. S. (2022). Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine,* 2022; 182(1), 42-49.
5. Duvignaud, A., Lhomme, E., Onaisi, R., Sitta, R., Gelley, A., Chastang, J., ... & Coverage Study Group. (2022). Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clinical Microbiology and Infection.* Article in Press.

6. Ezer, N., Belga, S., Daneman, N., Chan, A., Smith, B. M., Daniels, S. A., ... & McDonald, E. G. (2021). Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ*, 2021; 375. doi: 10.1136/bmj-2021-068060