

Gemeinsame Stellungnahme der Fachgruppe COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von inhalativen Steroiden bei ambulanter COVID-19 Infektion

Autoren:

Fachgruppe COVRIIN (COVRIIN@rki.de) am Robert Koch-Institut
Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für hochpathogene Erreger (STAKOB, STAKOB@rki.de) am Robert Koch-Institut
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI, www.dgi-net.de)

Hintergrund

Systemische Steroide haben bei stationären, sauerstoffpflichtigen Patienten einen wichtigen Stellenwert in der Therapie von COVID-19 erlangt. In der am 09.04.2021 publizierte STOIC-Studie¹ sowie in der Zwischenauswertung der PRINCIPLE-Studie², die als Preprint am 12.04.2021 erschienen ist, wurde die Wirksamkeit von Budesonid, einem *inhalativen* Steroid, im Hinblick auf die Rate der notfallmäßigen medizinischen Konsultationen (inkl. Hospitalisierung), Symptombdauer und -intensität, Sauerstoffsättigung und Viruslast untersucht.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in Medien schnell als der lange erwartete Wendepunkt in der therapeutischen Strategie gegen COVID-19 verkündet. Die Fachgruppe COVRIIN (www.rki.de/covid-19-covriin) und der STAKOB (www.rki.de/stakob) am Robert Koch-Institut sowie die DGI teilen diese Einschätzung jedoch nicht und sehen derzeit **keine Indikation für einen Off-label-Einsatz von Budesonid oder anderen inhalativen Steroiden, weder bei ambulanten noch bei bereits hospitalisierten Patienten.**

In dieser Stellungnahme werden die aktuell verfügbaren Daten aus den beiden Studien zusammengefasst, bewertet und die Schlussfolgerung für die Praxis formuliert.

Hauptergebnisse der Studien

In beiden Studien wurden ambulante COVID-19 Patienten randomisiert entweder mit Standardbehandlung oder mit Standardbehandlung plus hochdosiertes Budesonid (2x800 Mikrogramm pro Tag inhalativ über 7 Tage (STOIC-Studie) bzw. bis zu 14 Tagen (PRINCIPLE-Studie)) behandelt. Die Studienmedikation wurde unverblindet, d.h. *Open-Label* ohne eine Placebo-Kontrolle angewendet. Die Patienten der STOIC-Studie waren im Median 44 und 46 Jahre alt, hatten wenige Vorerkrankungen und im Median kein Fieber (Budesonid-Gruppe: im Median 36,6°C (36,2-37,1), Kontrollgruppe: im Median 36,6°C (35,5-38,3)). Ihre Viruslast war mit Ct-Werten von im Mittel über 30 niedrig. In die PRINCIPLE-Studie wurden entweder ältere Patienten ≥65 Jahre (66% im Budesonid- und 58% im Kontrollarm) oder Patienten 50 bis 65 Jahre mit Komorbiditäten (34% im Budesonid- und 41% im Kontrollarm) eingeschlossen.

In der STOIC-Studie mit insgesamt 139 Patienten wurde berichtet, dass die mit Budesonid behandelte Patientengruppe seltener ärztliche Konsultationen in Anspruch nahm (11 (15%) Patienten in der Kontrollgruppe und 2 (3%) Patienten in der Interventionsgruppe), wobei auch nicht-COVID-19 bedingte Vorstellungen wie z.B. Rippenfraktur, akutes Nierenversagen, diabetische Ketoazidose mit dazugezählt wurden. Nur für einen Patienten wurde eine stationäre Aufnahme mit Beatmung berichtet, wobei unklar bleibt, aus

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de oder STAKOB@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

welchem Studienarm. In der PRINCIPLE-Studie mit insgesamt 751 SARS-CoV-2 positiven Patienten, die mit Budesonid behandelt wurden und 1028 SARS-CoV-2 positiven Patienten in der Kontrollgruppe zeigte sich in der Zwischenanalyse zwar ein deutlicher Trend zugunsten der Budesonidgruppe, jedoch kein statistisch signifikanter Effekt im kombinierten primären Endpunkt, der Reduktion der Hospitalisierung bzw. der Mortalität am Tag 28 (59/692 (8,5%) unter Budesonid im Vergleich zu 100/968 (10,3%) in der Kontrollgruppe). Es bleibt unklar, wie viele Patienten jeweils hospitalisiert wurden beziehungsweise verstarben. In beiden Studien wurde eine Verkürzung der Zeit bis zur klinischen Besserung (anhand der Selbsteinschätzung der Patienten) unter Budesonid im Vergleich zur Standardbehandlung berichtet: in der STOIC-Studie war diese Zeit um einen Tag (im Median 7 vs. 8 Tage), in der PRINCIPLE-Studie um 3 Tage kürzer (im Median 11 vs. 14 Tage). In der STOIC-Studie unterschied sich der Anteil der Patienten mit einem Sauerstoffgehalt im Blut von unter 94% nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Endpunkt wurde in der PRINCIPLE-Studie nicht berichtet. Allerdings war in dieser Studie die Notwendigkeit einer Sauerstoffsubstitution oder mechanischen Beatmung in beiden Gruppen nahezu gleich verteilt (Sauerstoffsubstitution: 5,8% vs. 8,4%, mechanische Beatmung: 1,5% vs. 1,4%, jeweils für die Interventions- und für die Kontrollgruppe). Darüber hinaus gab es in der STOIC-Studie keinen Unterschied in der Reduktion der Viruslast zwischen den beiden Studienarmen. Schwere Infektionen als mögliche Komplikation einer Budesonid-Therapie traten in der STOIC-Studie nicht auf. Die PRINCIPLE-Studie liefert dazu in der Zwischenanalyse keine Daten bis auf die Information, dass zwei Patienten in dem Interventionsarm aus anderen Gründen als COVID-19 hospitalisiert werden mussten.

Schlussfolgerung für die Praxis

Die beiden Untersuchungen unterscheiden sich deutlich in Bezug auf die Studienpopulationen, Behandlungsregime und Endpunkte. Inhalatives Budesonid führte in beiden Studien zu einer subjektiv eingeschätzten Verkürzung der Zeit bis zur Symptombefreiung um im Median einen beziehungsweise drei Tage. Subjektive Parameter sind jedoch insbesondere bei unverblindet durchgeführten Studien anfällig für Ergebnisverzerrungen, da die Erwartungshaltung der Studienteilnehmer hier einen wesentlichen Einfluss haben kann. In keinem der objektivierbaren Endpunkte unterschieden sich die Behandlungsgruppen statistisch signifikant voneinander, weder im Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut (STOIC-Studie) noch im Hinblick auf Hospitalisierung/Tod oder in der Entwicklung schwerer Erkrankungsverläufe mit Intensivpflichtigkeit und mechanischer Beatmung (PRINCIPLE-Studie). Eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate bzw. Vorstellung in der Rettungsstelle wurde nur für die deutlich kleinere STOIC-Kohorte gezeigt, wobei der Zusammenhang der Vorstellungen in der Rettungsstelle und der COVID-19-Erkrankung nicht immer klar ist. Bei der bisher nur als Preprint publizierten PRINCIPLE-Studie handelt es sich um eine Interimsanalyse, das heißt es stehen noch nicht alle Studiendaten zur Verfügung, so dass eine abschließende Bewertung nicht möglich ist. Daten zu Nebenwirkungen liegen aktuell lediglich für die STOIC-Studie vor. Beide Studien haben neben dem Open-Label-Design weitere methodische Limitationen, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis einschränken (STOIC: kleine Studienkohorte mit überwiegend Patienten ohne erhöhtes Risiko für schwere Verläufe. PRINCIPLE: Einschlussbeginn in Kontrollgruppe >6 Monate vor Einschlussbeginn in Budesonid-Gruppe, Imbalancen in den Ausgangswerten). Aus methodischer Sicht fehlen in diesen Studien die Placebo-Kontrollen.

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de oder STAKOB@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Basierend auf der derzeitigen Datenlage wird die Anwendung von inhalativem Budesonid für die ambulante Behandlung von Patienten mit COVID-19 außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen. Der durch die genannten Studien angedeutete potenzielle Nutzen müsste durch eine hinreichend große Placebo-kontrollierte Studie nachgewiesen werden. Insbesondere sollte der Einfluss der inhalativen Steroide auf die relevanten Endpunkte wie Mortalität oder Verhinderung von schweren Verläufen untersucht werden.

Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen sollten nach Diagnosestellung von COVID-19 ihre inhalative Therapie unverändert fortführen. Die jetzt erschienenen Studien liefern keine Daten zur Therapie in dieser Patientengruppe. Eine Dosiserhöhung einer vorbestehenden inhalativen Steroidtherapie war kein Gegenstand der beiden Studien und kann daher nicht befürwortet werden, insbesondere im Hinblick auf die möglichen infektiösen Komplikationen. **Für hospitalisierte Patienten mit COVID-19 gibt es keine neuen Daten und es besteht weiterhin keine Indikation zur inhalativen Budesonid-Therapie. Von einem *Off-Label*-Einsatz von Budesonid und anderen inhalativen Kortikosteroiden bei COVID-19 ist auch unter dem Aspekt der möglichen Engpässe in der Versorgung mit diesen Arzneimitteln abzuraten.**

In der Gesamtbewertung schließen sich die Fachgruppe COVRIIN, der STAKOB und die DGI der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) an³.

Literatur

1. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al.: Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub ahead of print. PMID: 33844996.
2. PRINCIPLE Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1> (letzter Zugriff: 20.04.2021)
3. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/COVID-19/20210419_DGP_OEGP_DGAKI_C19_und_ICs_STOIC-Studie.pdf (letzter Zugriff: 19.04.2021)