



# STELLUNGNAHME

## Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden bei COVID-19

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)

### Autoren für die DGP, ÖGP und DGAKI:

Marco Idzko<sup>1</sup>, Marek Lommatzsch<sup>\*2</sup>, Christian Taube<sup>3</sup>, Ernst Eber<sup>4</sup>, Bernd Lamprecht<sup>5</sup>, Fritz Horak<sup>6</sup>, Wolfgang Pohl<sup>7</sup>, Klaus F. Rabe<sup>8</sup>, Johann Christian Virchow<sup>2</sup>, Eckard Hamelmann<sup>9</sup>, Michael Pfeifer<sup>10</sup>, Torsten Bauer<sup>11</sup>, Roland Buhl<sup>12</sup>

- 1 Universitätsklinikum AKH Wien, Medizinische Universität Wien
- 2 Universitätsmedizin Rostock (\* korrespondierender Autor: marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de)
- 3 Universitätsmedizin Essen
- 4 Medizinische Universität Graz
- 5 Kepler Universitätsklinikum Linz
- 6 Allergiezentrum Wien-West
- 7 Karl-Landsteiner-Institut für klinische und experimentelle Pneumologie, Wien
- 8 LungenClinic Grosshansdorf und Medizinische Klinik Universität Kiel, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
- 9 Evangelisches Klinikum Bethel, Universität Bielefeld
- 10 Krankenhaus Barmherzige Brüder, Klinik für Pneumologie und konservative Intensivmedizin, Regensburg
- 11 Lungenklinik Heckeshorn, Helios-Klinikum Emil von Behring, Berlin
- 12 Universitätsmedizin Mainz

Inhalative Glukokortikoide (ICS) sind die Basistherapie von Asthma<sup>1</sup> (zudem sind sie als Zusatz-Therapie auch bei der COPD zugelassen<sup>2</sup>). Die Erkrankung Asthma ist (für sich gesehen) kein Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe<sup>3-5</sup>. Dies könnte unter anderem durch eine verminderte Expression des für die Aufnahme von SARS-CoV-2 verantwortlichen Rezeptors ACE-2 in den Atemwegen von Patient:innen mit Asthma bedingt sein<sup>3</sup>. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine ICS-Therapie die ACE-2-Expression bei Patient:innen mit Asthma<sup>6-8</sup> und möglicherweise auch mit COPD<sup>9</sup> vermindert. Zudem scheinen ICS die Replikation von Coronaviren in experimentellen Studien zu hemmen<sup>10-12</sup>. Schließlich senkt das systemische Glukokortikoid Dexamethason die Mortalität bei schweren COVID-19-Verläufen<sup>13</sup>. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass ICS möglicherweise einen generellen protektiven Effekt bei COVID-19 haben könnten. Die aktuell in der Zeitschrift *Lancet Respiratory Medicine* publizierte STOIC-Studie von Ramakrishnan et al. aus Großbritannien, die einen positiven Effekt des ICS Budesonid bei Patient:innen mit COVID-19 in einem frühen Krankheitsstadium (Therapiebeginn in den ersten 7 Tagen nach Symptombeginn, unabhängig vom Vorliegen eines Asthma) postuliert<sup>14</sup>, hat daher große mediale Aufmerksamkeit erfahren.

#### ANSCHRIFT

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie  
und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin

#### GESCHÄFTSFÜHRENDER VORSTAND

Prof. Dr. med. M. Pfeifer, Präsident  
Prof. Dr. med. T. T. Bauer, Stellv. Präsident  
Prof. Dr. med. W. J. Randerath, Generalsekretär  
PD Dr. med. T. Köhnlein, Schatzmeister  
Prof. Dr. med. K. F. Rabe, Pastpräsident

#### VEREINSREGISTER

Vereinsregister-Nr.  
Vereinsregister des Amtsgerichts  
Marburg: VR 622

#### UMSATZSTEUER-IDENTIFIKATIONSNR.

USt-IdNr.: DE190100878

## STELLUNGNAHME

Mit diesem Statement möchten wir darauf hinweisen, dass die STOIC-Studie lediglich Hypothesen generierend ist und dass sich aus dieser Studie noch keine generelle Empfehlung für eine ICS-Therapie in der geprüften Dosis für Patient:innen mit COVID-19 ableiten lässt. Hierfür gibt es mehrere Gründe: Seite 2 | 3

- **Nicht verblindete Studie:** Es handelte sich zwar um eine randomisierte, aber nicht um eine verblindete Studie, d.h. die Patient:innen und die behandelnden Ärzt:innen wussten, ob das ICS inhaliert wurde oder nicht. Ein möglicher Placebo-Effekt blieb hier also unberücksichtigt.
- **Geringe Patientenzahl:** Es handelte sich um eine Studie mit vergleichsweise wenigen Patienten (je 73 Patienten in beiden Gruppen), die über einen auffällig langen Zeitraum (Juli bis Dezember 2020) trotz hoher Infektionszahlen in Großbritannien rekrutiert wurden. Ein Selektions-Bias ist somit nicht ausgeschlossen. Zudem hatten 16% der Patient:innen in der Budesonid-Gruppe ein Asthma, und haben somit möglicherweise auch aufgrund ihrer Grunderkrankung vom ICS profitiert. Daher ist die Aussagekraft für die Gesamtheit der Patient:innen mit COVID-19 eingeschränkt.
- **Subjektive Endpunkte:** Sowohl der primäre Endpunkt (COVID-19-bedingte ärztliche Vorstellung) als auch die sekundären Endpunkte der Studie (z.B. die Zeit bis zur von den Patient:innen empfundenen klinischen Besserung oder der Bedarf an Antipyretika) sind subjektiv geprägt, und damit anfällig für den oben genannten Placebo-Effekt (es ist z.B. möglich, dass Budesonid-behandelte Patienten im Vertrauen auf eine ICS-Wirkung ärztliche Hilfe seltener oder später aufsuchten). Dafür spricht, dass sich objektive Studienendpunkte (z.B. Sauerstoffsättigung oder SARS-CoV-2-Viruslast) nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.
- **Hohe ICS-Dosis:** Die in der Studie gewählte ICS-Dosis (1600 µg Budesonid pro Tag) entspricht einer ICS-Höchstdosis für Patient:innen mit Asthma<sup>1</sup>. Sowohl in der Asthma-Therapie<sup>1</sup> als auch in der COPD-Therapie<sup>2</sup> sind bei der übergroßen Mehrheit der Patient:innen viel niedrigere ICS-Dosen klinisch sehr effektiv. Es lässt sich daher aus der Studie nicht ableiten, ob wirklich so hohe ICS-Dosen (die zu erheblichen Nebenwirkungen führen können<sup>15</sup>) im Rahmen einer COVID-19-Behandlung eingesetzt werden sollten.
- **Unklare Relevanz für schwere COVID-19-Verläufe:** Im besten Falle gibt diese Studie Hinweise, dass die Zeit bis zur klinischen Besserung durch eine ICS-Therapie bei milden bis mittelschweren Verläufen möglicherweise verkürzt werden kann: ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine Interims-Analyse der größeren PRINCIPLE-Studie (MedRxiv-Preprint abrufbar unter doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>). Weder die STOIC-Studie noch die PRINCIPLE-Studie haben aber gezeigt, dass durch diese Therapie schwere COVID-19-Verläufe oder Todesfälle verhindert werden können. Die Kommentatoren der STOIC-Studie in der Zeitschrift *Lancet Respiratory Medicine* fordern daher explizit diesbezügliche Studien<sup>16</sup>.

Wir weisen darauf hin, dass weitere, größere, verblindete, Placebo-kontrollierte Studien mit unterschiedlichen ICS-Dosen benötigt werden, um mögliche ICS-Effekte bei COVID-19 zu bestätigen. Es ist auf Basis der STOIC-Studie nicht möglich, eine allgemeine ICS-Behandlung von Patient:innen mit COVID-19 zu empfehlen. ICS-haltige Präparate sind für die COVID-19-Therapie nicht zugelassen. Es wird jedoch ausdrücklich empfohlen, eine bestehende ICS-Dauertherapie bei Patient:innen mit Asthma oder COPD während der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie und im Rahmen von COVID-19 fortzuführen<sup>3</sup>. Auch aus Sicht der Versorgungssicherheit von Patient:innen mit Asthma und COPD ist von einer breiten Off-label-Behandlung mit ICS von Patienten mit COVID-19 oder gar einer ICS-Selbstmedikation abzuraten.



# STELLUNGNAHME

## Literatur

Seite 3 | 3

1. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:434-44.
2. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53.
3. Lommatzsch M, Rabe KF, Taube C, et al. [Risk Assessment for Patients with Chronic Respiratory and Pulmonary Conditions in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic - Statement of the German Respiratory Society (DGP) with the Support of the German Association of Respiratory Physicians (BdP)]. *Pneumologie* 2021;75:19-30.
4. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in Adult Patients with COVID-19. Prevalence and Risk of Severe Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:893-905.
5. Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy* 2020;75:2705-8.
6. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:203-6.e3.
7. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:83-90.
8. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:8-10.
9. Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:510-9.e5.
10. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020;58:155-68.
11. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol* 2020;95.
12. Wong HS, Guo CL, Lin GH, Lee KY, Okada Y, Chang WC. Transcriptome network analyses in human coronavirus infections suggest a rational use of immunomodulatory drugs for COVID-19 therapy. *Genomics* 2021;113:564-75.
13. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
14. 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. In press.
15. Maijers I, Kearns N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2020;55.
16. Agusti A, Torres F, Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. In press.