

Internist 2021 · 62:887–889

<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01071-4>

Angenommen: 21. Mai 2021

Online publiziert: 30. Juni 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg

M. Hallek, Köln

C. Jacobshagen, Karlsruhe

W. Lehmacher, Köln

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

H. Wedemeyer, Hannover

M. Wehling, Mannheim



Originalliteratur

Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B et al (2021) Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00160-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00160-0/fulltext)

Seit der ersten beschriebenen Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) im Dezember 2019 hat sich die „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) zu einer Pandemie entwickelt, deren Symptomatik vom asymptomatischen Verlauf bis hin zu akutem Lungen- und Multiorganversagen und Tod reicht. Unterschiedliche medikamentöse Therapieansätze wurden und werden verfolgt, eine spezifische Therapie gibt es jedoch weiterhin nicht. Da in der COVID-19-Patientenklientel Menschen mit chronischen Atemwegserkrankungen unterrepräsentiert waren, stellten die Autoren der nachfolgend vorgestellten Studie die Hypothese auf, dass die häufig eingesetzten inhalativen Kortikosteroide hierfür ursächlich sein und somit eine Therapieoption darstellen könnten.

Ziel der im Folgenden diskutierten Studie war es, die Wirksamkeit einer frühzeitigen inhalativen Budesonidtherapie bei leichter COVID-19-Infektion zu verifizieren.

S. Kluge¹ · S. Nitschmann² · M. Scherer³

¹ Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Lippetal, Deutschland

³ Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Inhalatives Budesonid zur Therapie bei COVID-19

Zusammenfassung der Studie

S. Nitschmann

Lippetal, Deutschland

Studiendesign

Offene, kontrollierte, randomisierte, 2-armige Phase-II-Studie in Oxfordshire, Großbritannien

Einschlusskriterien

- Erwachsene Patienten mit leichter COVID-19-Symptomatik innerhalb der letzten 7 Tage

Ausschlusskriterien

- Inhalative Kortikoide innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienbeginn
- Allergie oder Kontraindikationen gegen inhalatives Budesonid

Endpunkte

Primär

- Notfallmäßige COVID-19-assoziierte Arztkonsultation (ambulant und stationär)

Sekundär

- Subjektive klinische Besserung
- Virusassoziierte Symptome (Common Cold Questionnaire) und InFLUenza Patient-Reported Outcome Questionnaire
- Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung im Blut, SARS-CoV-2-Viruslast

Methodik

Die Studie wurde aufgrund der Eindeutigkeit der Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Bis dahin wurden 146 Patienten stratifiziert nach Patientenalter (≤ 40 Jahre vs. > 40 Jahre), Geschlecht und Anzahl der Komorbiditäten (≤ 1 und ≥ 2) randomisiert: 73 Patienten erhielten 2-mal täglich 800 μg Budesonid via Trockenpulverinhalationssystem und 73 Patienten erhielten eine allgemeinübliche Standardtherapie bei leichtem COVID-19-Verlauf mit Antipyretika und Honig bis zur Besserung der Symptomatik bzw. bis zum Eintreten des primären Endpunkts.

Die Patienten wurden an Tag 0, 7 und 14 von einem Studienteammitglied visitiert. Hierbei wurden auch die Nasenabstriche für die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions(RT-PCR)-Tests auf SARS-CoV-2 eingesammelt. Beim Besuch an Tag 0 erhielten die Patienten ein Symptomtagebuch, ein Pulsoxymeter sowie ein Thermometer für das Symptommonitoring. Die Patienten wurden täglich

Take home message

Die Ergebnisse der STOIC-Studie zeigen, dass eine inhalative Therapie mit Budesonid möglicherweise den Verlauf der COVID-19-Erkrankung positiv beeinflussen kann. Aber die Daten der Studie sind für eine generelle Therapieempfehlung nicht ausreichend belastbar.

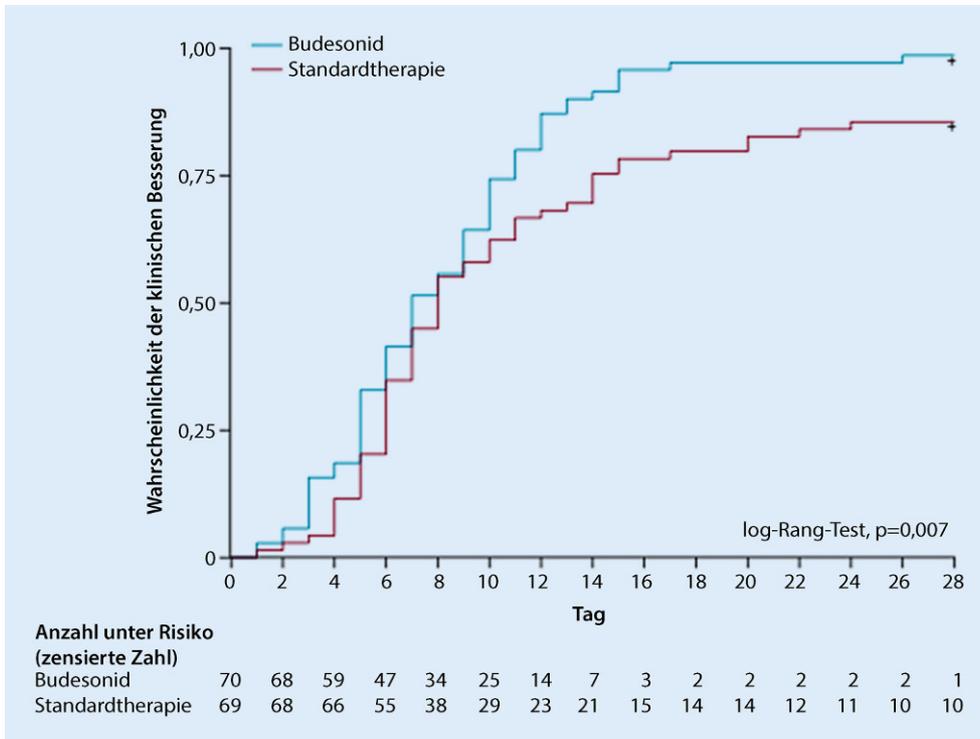


Abb. 1 ▲ Subjektive klinische Besserung der Per-protocol-Population. (Übersetzung aus dem Englischen; Quelle: Originalliteratur)

telefonisch kontaktiert. Hierbei wurden Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur und außergewöhnliche Ereignisse erfragt. An Tag 28 kamen alle Patienten in das Studienzentrum zum SARS-CoV-2-Antikörper-Test.

Ergebnisse

Alle 146 Patienten gingen in eine Intention-to-treat- und 139 Patienten in die Per-protocol-Analyse ein. Das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre, knapp unter 60 % waren Frauen. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 27 kg/m². Die Symptome bestanden seit durchschnittlich 3 Tagen und 94 % der Patienten waren nachgewiesenermaßen SARS-CoV-2-positiv. Husten und Fieber wiesen über zwei Drittel der Patienten auf.

In der Budesonidgruppe der Intention-to-treat-Population kam es zu 2 notfallmäßigen COVID-19-assoziierten Arztkonsultationen, in der Standardtherapiegruppe zu 11: 3 % vs. 15 %; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) für die absolute Risikodifferenz 0,033–0,23; $p=0,009$ (primärer Endpunkt). In der

Per-protocol-Population waren dies 1 vs. 10 Patienten: 1 % vs. 14 %; 95 %-KI der absoluten Risikodifferenz 0,043–0,218; $p=0,004$. Hieraus ergeben sich eine „number needed to treat“ (NNT) von 8 und eine relative Risikoreduktion von 91 %.

In der Per-protocol-Population bestanden die Symptome in der Budesonidgruppe 1 Tag kürzer als in der Standardtherapiegruppe (7 vs. 8 Tage; $p=0,007$; **Abb. 1**). Nach 14 Tagen waren noch 7 Budesonidpatienten und 21 Standardtherapiepatienten symptomatisch (10 % vs. 30 %; $p=0,003$).

Unter Fieber $\geq 37,5^\circ\text{C}$ litten 2 % der Budesonidpatienten und 8 % der Standardtherapiepatienten ($p=0,051$); insgesamt hatten 11 % der Budesonidpatienten und 23 % der Standardtherapiepatienten mindestens einen Tag Fieber ($p=0,076$).

Innerhalb der ersten 14 Erkrankungstage lag die Sauerstoffsättigung an 19 % der Tage in der Budesonidgruppe und an 22 % der Tage in der Standardtherapiegruppe $\leq 94\%$, wobei es insgesamt bei 59 % der Budesonidpatienten und 58 % der Standardtherapiepatienten zu einer Sauerstoffsättigung $\leq 94\%$ kam.

Die Viruslast variierte nicht zwischen den beiden Therapiegruppen. Erwartungsgemäß wurde die Therapie mit Budesonid gut vertragen.

Kommentar

Prof. Dr. med. S. Kluge, M. Scherer

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Die gegenwärtige COVID-19-Pandemie setzt nicht nur die stationäre, sondern auch die ambulante, insbesondere die hausärztliche Versorgung unter einen erheblichen Handlungsdruck. Die ambulanten Therapieoptionen sind rar. Das hausärztliche Handeln war bislang begrenzt auf die nicht minder wichtigen Mittel des Infektionsschutzes und der Begrenzung der Pandemiefolgen: Früherkennung, Testung, Monitoring, ambulante symptomatische Therapie und Identifikation der Menschen mit einer Indikation für eine Krankenhausbehandlung [1]. Mit zunehmender Dauer der Pandemie und steigenden Infektionsfolgen nimmt auch das Bedürfnis der ambulant

Tätigen zu, ein therapeutisches Mittel in den Händen zu halten. Somit war die Freude groß, als nach der ersten Publikation der STOIC-Daten Budesonid in den sozialen Medien als „Game Changer“ ausgerufen wurde.

In STOIC geht es um ambulante SARS-CoV-2-positive Personen mit neu einsetzendem Husten und Fieber oder Anosmie innerhalb von 7 Tagen. In der Budesonidgruppe musste nur 1 Patient in die Notaufnahme, in der Usual-care-Gruppe 10 (die NNT zur Vermeidung von Notaufnahme oder Krankenhauseinweisung beträgt 8). Von diesen 10 Patienten hatten 3 Luftnot mit Abfall der Sauerstoffsättigung, 1 eine diabetische Ketoazidose, 1 einen Verdacht (!) auf Lungenembolie, 1 eine Niereninsuffizienz, 1 eine Rippenfraktur. Dass die 10 Ereignisse der Kontrollgruppe kausal mit COVID-19 in Verbindung zu bringen sind, wird implizit vorausgesetzt. Allerdings wird das Verfahren zur Kausalitätsprüfung nicht näher dargestellt. Üblich in klinischen Studien ist ein „endpoint adjudication committee“ (EAC), das in der vorliegenden Studie offenbar nicht vorkam. Es gibt zudem keine Angaben darüber, ob Patienten nach Vorstellung in der Notaufnahme auch stationär aufgenommen werden mussten. Diese Information wäre relevant gewesen. Ein weiteres Problem ist die sehr kleine Fallzahl (pandemiebedingt, keine „Schuld“ bei den Forschern), die die Datengrundlage für die sehr weitreichenden Schlussfolgerungen zusätzlich schwächt. Last not least ist die fehlende Therapieverblindung („open label“) mit dem Problem des Performance-Bias zu nennen. Auch die kurz danach publizierte Interimsanalyse der PRINCIPLE-Studie [2], ebenfalls ein „open label trial“, bietet keinen belastbaren Wirksamkeitsnachweis, wenngleich sie im Median eine Symptomverkürzung von 3 Tagen zeigte.

Fazit

Inhalatives Budesonid ist ein gut verträgliches Medikament, das außer Mundsoor, Heiserkeit und Reizungen der Atemwege keine wesentlichen Nebenwirkungen zeigt. Man *kann* Budesonid 800 µg, 2 Hub

täglich bei ambulanten symptomatischen Patienten erwägen. Für eine generelle Therapieempfehlung sind die Daten der aktuellen, hier vorgestellten *Lancet*-Studie nicht ausreichend belastbar. Größere Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse zu replizieren bzw. zu validieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Kluge

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland skluge@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Kluge: Forschungsunterstützung: Ambu, Daiichi Sankyo, ETVision Ltd, Fisher & Paykel, Pfizer, Xenios. Vortragstätigkeit: AstraZeneca, Bard, Baxter, Biotest, CytoSorbents, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer, Philips, Zoll. Beratertätigkeit: Bayer, Fresenius, Gilead, MSD, Pfizer. M. Scherer: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), A+ Videoclinic GmbH. S. Nitschmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. DEGAM (2021) S1-Handlungsempfehlung Neues Coronavirus (SARS-CoV-2), Version 18. <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>. Zugriffen: 17.06.2021
2. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>

Machen Sie sich fit mit dem „Facharzt-Training Innere Medizin“!

Bereiten Sie sich auf die Facharztprüfung vor oder möchten Sie Ihr fachspezifisches Wissen mit typischen Fallbeispielen aus der Inneren Medizin auffrischen? Dann sind die Sonderhefte von *Der Internist* „Facharzt-Training Innere Medizin“ genau das Richtige für Sie.



Sie finden in diesen Heften:

- Typische, alltagsnahe Fallbeispiele, systematisch und aktuell aufbereitet mit Prüfungsfragen und deren Antworten
- Kompaktes Wissen aus allen Fachbereichen der Inneren Medizin
- Sonderheft 1 und 2 sind erhältlich, weitere Sonderhefte folgen in Kürze
- Von Expertinnen und Experten für Sie geplant, geschrieben und begutachtet
- Herausgegeben vom wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Bestellen Sie „Facharzt-Training Innere Medizin“ Sonderheft 2 zum Preis von 44 Euro unter Angabe des Aktionscodes C0019640 bei Marie-Luise.Witschel@springer.com