



Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie
Austrian Society of Pneumology



Seite 1 | 5



Bundesverband
der Pneumologen,
Schlaf- und Beatmungsmediziner e.V.

STELLUNGNAHME

Keine ausreichenden Hinweise auf eine Wirksamkeit von inhalativen Glukokortikoiden bei COVID-19

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), des Bundesverbandes der Pneumologen (BdP) und der Deutschen Lungenstiftung (DLS)

Autoren für DGP, ÖGP, DGAKI, BdP und DLS:

Marek Lommatzsch, Marco Idzko, Christian Taube, Klaus F. Rabe, Claus F. Vogelmeier, Eckard Hamelmann, Fritz Horak, Tobias Welte, Wolfram Windisch, Torsten Bauer, Johann Christian Virchow, Roland Buhl.

Inhalative Glukokortikoide (ICS) sind die Basistherapie bei Asthma (und können als Zusatz-Therapie auch bei der COPD eingesetzt werden²). Mehrere experimentelle Studien suggerierten, dass ICS die Aufnahme von SARS-CoV-2 in die Atemwege und deren lokale Vermehrung hemmen könnten³⁻⁹. Zudem ist die Erkrankung Asthma (für sich gesehen) kein Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe: hier könnte auch die ICS-Therapie eine Rolle spielen¹⁰⁻¹². Daher wird seit Längerem diskutiert, ob ICS generell einen protektiven Effekt bei COVID-19 haben könnten. Zwei nicht-verblindete klinische Studien, die STOIC-Studie¹³ und die PRINCIPLE-Studie¹⁴, die einen positiven Effekt des ICS Budesonid bei Patient:innen mit COVID-19 in einem relativ frühen Krankheitsstadium (Therapiebeginn innerhalb den ersten 7 bzw. 14 Tage nach Symptombeginn) auf die primären Studien-Endpunkte zeigten (STOIC: leichte Reduktion der notfallmäßigen Vorstellungen oder Krankenhaus-Aufnahmen; PRINCIPLE: leichte Reduktion der seitens der Patienten berichteten Zeit bis zur Genesung), schienen dies zu bestätigen. In einem früheren Statement der DGP, ÖGP und DGAKI¹⁵ wurde jedoch bereits darauf hingewiesen, dass diese beiden Studien (STOIC¹³ und PRINCIPLE¹⁴) wenig aussagekräftig waren. Dies liegt vor allem daran, dass es sich um nicht-verblindete Studien handelte (d.h. die Patient:innen und die behandelnden Ärzt:innen wussten, ob das ICS inhaliert wurde oder nicht), die nur eine Verbesserung subjektiver Endpunkte (z.B. die Zeit bis zur von den Patient:innen empfundenen klinischen Besserung) zeigten und somit sehr anfällig für Placebo-Effekte waren. Zudem hat weder die STOIC-Studie¹³ noch die PRINCIPLE-Studie¹⁴ gezeigt, dass durch eine ICS-Therapie schwere COVID-19-Verläufe oder Todesfälle verhindert werden können.

ANSCHRIFT

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

GESCHÄFTSFÜHRENDER VORSTAND

Prof. Dr. med. T. T. Bauer, Präsident
Prof. Dr. med. W. Windisch, Stellv. Präsident
Prof. Dr. med. W. J. Randerath, Generalsekretär
Prof. Dr. med. H. Slevogt, Schatzmeisterin
Prof. Dr. med. M. Pfeifer, Pastpräsident

VEREINSREGISTER

Vereinsregister-Nr.
Vereinsregister des Amtsgerichts
Marburg: VR 622

UMSATZSTEUER-IDENTIFIKATIONSNR.

USt-IdNr.: DE190100878



Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie
Austrian Society of Pneumology



Seite 2 | 5



Bundesverband
der Pneumologen,
Schlaf- und Beatmungsmediziner e.V.

Am 22. November 2021 wurde in der Zeitschrift JAMA Internal Medicine von Clemency et al.¹⁶ die erste verblindete Placebo-kontrollierte Studie zur Wirkung einer ICS-Therapie bei Patienten mit COVID-19 (im Frühstadium: Beginn der Therapie spätestens 3 Tage nach positivem SARS-CoV-2-Test) veröffentlicht, welche in den USA durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu den Vorgänger-Studien STOIC¹³ und PRINCIPLE¹⁴ wurde hier nicht das ICS Budesonid, sondern das ICS Ciclesonid eingesetzt, jedoch (ähnlich wie in STOIC und PRINCIPLE) auch in sehr hoher Dosis¹⁶. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Verschwinden aller COVID-19-assoziierten Symptome (Husten, Luftnot, Schüttelfrost, Fiebergefühl, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns): bezüglich dieses Endpunktes gab es keinen Unterschied zwischen Patient:innen, die Ciclesonid inhalierten, und Patient:innen, die Placebo inhalierten (in beiden Studienarmen im Median: 19 Tage). In dieser Studie war einer der sekundären Endpunkt positiv (es kam zu weniger notfallmäßigen Vorstellungen oder Krankenhaus-Aufnahmen bei ICS-behandelten Patient:innen), dennoch lassen sich aus mehreren Gründen daraus keine sicheren Hinweise auf die Wirksamkeit von Ciclesonid bei Patienten mit COVID-19 ableiten¹⁶:

- Fallzahlen: Die Fallzahlen in der Studie waren niedrig (jeweils nur 200 Patient:innen pro Studienarm), und das Ereignis „Notfall-Vorstellung oder Krankenhausaufnahme“ trat selten auf: hier kann Zufall eine Rolle gespielt haben.

- Asthma: In der Ciclesonid-Gruppe befanden sich mehr als doppelt so viele Patient:innen mit Asthma (9,1%) wie in der Placebo-Gruppe (3,9%): hier können die Patient:innen allein schon aufgrund des Vorliegens eines Asthma profitiert haben.

- Fehlende Konsistenz: Bis auf einen sekundären Endpunkt (notfallmäßige Vorstellungen oder Krankenhauseinweisungen) waren alle Endpunkte (inkl. primärer Endpunkt) negativ: dies ist keine konsistente Datenlage, und möglicherweise dadurch mitbedingt, dass dieser eine positive sekundäre Endpunkt selten eintrat.

- Symptomatik: Es gab keine Unterschiede in den Endpunkten, die sich auf die Symptome der Patient:innen bezogen: es ist wenig plausibel, dass sich die Patient:innen nicht bezüglich der Symptome unterscheiden, aber deutlich häufiger ins Krankenhaus kommen.

- Schwere Verläufe: Es wurde in der Studie nicht gezeigt, dass schwere Verläufe durch eine ICS-Therapie verhindert werden können. Todesfälle traten in Studie überhaupt nicht auf, so dass bezüglich einer Todesverhinderung keine Aussage gemacht werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich weder aus den beiden Vorläuferstudien (STOIC¹³ und PRINCIPLE¹⁴) noch aus der aktuellen Studie von Clemency et al.¹⁶ eine Empfehlung zu einer präventiven ICS-Therapie bei



Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie
Austrian Society of Pneumology



Seite 3 | 5



Bundesverband
der Pneumologen,
Schlaf- und Beatmungsmediziner e.V.

neudiagnostizierter SARS-CoV-2-Infektion ableiten. Keine der Studien hat zeigen können, dass schwere Verläufe oder Tod durch ICS-Inhalation verhindert werden können. Eine Empfehlung zu einer ICS-Therapie bei COVID-19 ist daher auf Basis dieser Datenlage nicht möglich, ICS sind zur Behandlung von COVID-19 auch nicht zugelassen.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass für die Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion mit den gegen SARS-CoV-2 spezifisch gerichteten Antikörpern, wie z.B. REGEN-COV, sehr wirksame und für diese Indikation zugelassene Therapien zur Verfügung stehen (intravenöse oder subkutane Applikation), welche nachgewiesenermaßen die Mortalität senken¹⁷. Es besteht daher kein Anlass, auf nicht-zugelassene Medikamente mit unsicherer Wirkung zurückzugreifen, wenn zugelassene Medikamente mit nachgewiesener Wirkung eingesetzt werden können. Es wird allerdings weiter 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 fortzuführen¹⁰. Auch aus Sicht der Versorgungssicherheit von Patient:innen mit Asthma und COPD wird von einer breiten Off-label-Behandlung mit ICS von Patient:innen mit COVID-19 bzw. einer ICS-Selbstmedikation abgeraten¹⁵.

Autoren:

Marek Lommatzsch*, Universitätsmedizin Rostock

Marco Idzko, Universitätsklinikum AKH Wien, Medizinische Universität Wien

Christian Taube, Universitätsmedizin Essen

Klaus F. Rabe, LungenClinic Grosshansdorf und Medizinische Klinik Universität Kiel, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Claus F. Vogelmeier, Universitätsklinikum Marburg

Eckard Hamelmann, Evangelisches Klinikum Bethel, Universität Bielefeld

Fritz Horak, Allergiezentrum Wien-West

Tobias Welte, Medizinische Hochschule Hannover

Wolfram Windisch, Lungenklinik Köln-Merheim

Torsten Bauer, Klinikum Emil von Behring, Berlin

Johann Christian Virchow, Universitätsmedizin Rostock

Roland Buhl, Universitätsmedizin Mainz

* Korrespondierender Autor: marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de



Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie
Austrian Society of Pneumology



Seite 4 | 5



Bundesverband
der Pneumologen,
Schlaf- und Beatmungsmediziner e.V.

Literatur:

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy* 2020;75:2705-8.
13. 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;9:763-72.
14. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, 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;398:843-55.



Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie
Austrian Society of Pneumology



Seite 5 | 5



DEUTSCHE
LUNGENSTIFTUNG E.V.



Bundesverband
der Pneumologen,
Schlaf- und Beatmungsmediziner e.V.

15. Idzko M, Lommatzsch M, Taube C, et al. [Treatment of COVID-19 with Inhaled Glucocorticoids - Statement of the German Respiratory Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology (ÖGP) and the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)]. *Pneumologie* 2021;75:418-20.
16. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021.
17. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.