

COVID-19 im ambulanten Setting

# Vorteil inhalativen topischen Steroids bei Risikopatienten bestätigt

## Originalie

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(10303):843-55

**Hintergrund und Fragestellung:** Bei Patienten mit akuter SARS-CoV-2-Infektion hatten Untersuchungen, sowohl in Form von Beobachtungsstudien als auch eine prospektiv randomisierte Studie an einer kleineren Fallzahl, Hinweise auf einen Nutzen für die Behandlung mit inhalativem Budesonid ergeben. Darüber hinaus lie-

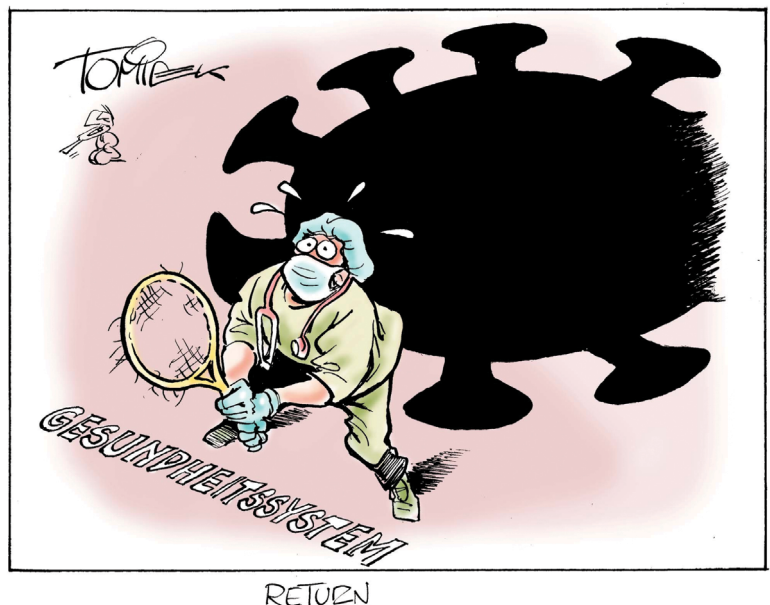
ßen Daten aus experimentellen Studien eine Reduktion der ACE2-Gen-Expression in Bronchialepithelien unter topischen Kortikosteroiden erkennen. Daher sind prospektiv randomisierte Studien zum Effekt von topischen Steroiden an größeren Patientenkollektiven notwendig. Im Rahmen des wissenschaftlichen Programms zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie läuft in Großbritannien eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte und adaptive Open-label-Plattformstudie namens PRINCIPLE, mit der im Verlauf multiple Therapieansätze verfolgt werden. In der Zeit von November 2020 bis April 2021 wurde darin der Effekt von inhalativem Budesonid getestet.

**Patienten und Methoden:** In der Zeit vom 27.11.2020 bis zum 31.3.2021 wurden insgesamt 4.700 Teilnehmer aus ambulanter Behandlung in Primärarztzentren in die Studie aufgenommen. Einbezogen wurden Risiko-Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter akuter SARS-CoV-2-Infektion, bei denen weniger als 14 Tagen Symptome (Fieber, Husten, Geschmacks- oder Geruchsveränderungen) bestanden und keine stationäre Behandlung stattgefunden hatte. Als Risiko-Population wurden alle Patienten im Alter über 65 Jahre oder über 50 Jahre mit relevanten Begleiterkrankung definiert. Die Diagnosesicherung sollte mittels PCR erfolgen. Die Randomisierung erfolgte webbasiert. Alle Patienten erhielten eine symptom-basierte Therapie (Usual Care, UC). In der Therapiegruppe erfolgten zusätzlich Inhalationen mit  $2 \times 800 \mu\text{g}$  Budesonid (Pulmicort® Turbohaler®, AstraZeneca) bis zur Symptombesserung. Insgesamt wurden 1.073 Patienten mit Budesonid, 1.998 mit UC allein und 1.639 Patienten mit UC und anderen Therapien behandelt. Die Auswertung basierte auf den Eingaben in ein Online-Portal zur täglichen Erfassung von Krankheitssymptomen. Falls

diese Angaben lückenhaft waren, erfolgten zusätzlich Telefonanrufe an den Tagen 7, 14 und 28. Als primärer Endpunkt wurde die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen und Tod gewählt, im Verlauf der Studie wurde zusätzlich die Krankheitsdauer als Endpunkt definiert. Die Fallzahlab-schätzung und die statistische Auswertung erfolgte aufgrund des adaptiven Plattformdesigns mittels eines stückweisen Bayesianischen Modells.

**Ergebnisse:** Die finale Auswertung erfolgte mit 787 Patienten in der Budesonid- und 1.069 in der Routinetherapie-Gruppe. In der Budesonid-Gruppe berichteten die Patienten im Median von Beschwerden über eine Dauer von 11,8 (10,0 bis 14,1) gegenüber 14,7 (12,3 bis 18,0) Tagen in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich somit ein Unterschied von 2,94 Symptom-Tagen oder einer Hazard Ratio von 1,21. Gemäß der statistischen Berechnung fiel der Unterschied mit  $> 0,999$  Wahrscheinlichkeit signifikant zugunsten der Budesonid-Therapie aus. Die Häufigkeit von Tod und Krankenhauseinweisung betrug 6,8% (Budesonid) versus 8,8% (UC), hieraus errechnet sich eine Hazard Ratio von 0,75 zugunsten der Behandlung mit Budesonid. Die Ergebnisse bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte wie Krankheitslast und Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen ergaben weitere Vorteile in der Budesonid-Gruppe.

**Schlussfolgerung:** Ambulante Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Krankheitsverläufe bei COVID-19 erfuhren mit einer hochdosierten inhalativen Therapie mit Budesonid eine knapp 3 Tage schnellere Genesung und eine geringere Tendenz zu Krankenhausaufnahmen und Tod.



© Jürgen Tomteck, Werl

Die COVID-19-Pandemie stellt unsere Gesundheitssysteme und Gesellschaften insgesamt vor große Aufgaben.

– Kommentar von Prof. Dr. med. Georg Nilius

## Methodische Bedenken, dennoch hohe praktische Relevanz

Die vorliegende Studie zeigt in beeindruckender Weise, wie medizinische Forschung und damit auch Fortschritt in der COVID-19-Pandemie möglich sind. Die Pandemie stellt unsere Gesundheitssysteme aber auch die Gesellschaften insgesamt vor große Aufgaben. In Großbritannien werden große Patientenzahlen in adaptiven Plattformstudien untersucht. Hierbei werden die Therapien immer wieder je nach Stand der aktuellen Kenntnisse kurzfristig angepasst. Allerdings ergeben sich aus diesem innovativen Design auch Nachteile: Die statistischen Auswertungen unterscheiden sich erheblich von den bisher verfolgten Ansätzen. Die Einschlusskriterien ändern sich teilweise im Verlauf der Studie und mehrere Therapieansätze werden parallel verfolgt.

Trotz einiger methodischer Bedenken ist die hier vorgestellte Studie von hoher praktischer Relevanz. Die systemische Therapie mit Steroiden bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 gilt mittlerweile als Standard. Kleinere Studien und experimentelle Untersuchungen hatten valide Hinweise für eine Wirkung von topischen Steroiden bei ambulanten Patienten gezeigt. Diese Ergebnisse wurden nun eindrücklich für eine Risikopopulation bestätigt. Patienten älter

als 65 Jahre oder älter als 50 Jahre mit schweren Begleiterkrankungen haben eine geringere Symptomlast und Krankheitsdauer unter den langfristig erprobten, preisgünstigen und nebenwirkungsarmen, topischen inhalativen Steroiden (konkret  $2 \times 800 \mu\text{g}$  Budesonid). Ob die Häufigkeit von schweren Krankheitsverläufen, die dann eine Krankenhauseinweisung notwendig machen, ebenfalls durch eine solche Therapie beeinflusst wird, müssen weitere Untersuchungen zeigen.



Prof. Dr. med. Georg Nilius

Kliniken Essen-Mitte  
Pneumologie  
Am Deimelsberg 34a  
45726 Essen  
G.Nilius@kem-med.com

Interstitielle Lungenerkrankungen

## Sind Autoimmun-Features bei idiopathischen interstitiellen Pneumonien prognoserelevant?

**Fragestellung:** Welche klinische Bedeutung haben „autoimmune features“ bei Patienten mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP)?

**Hintergrund:** Einige Patienten mit fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen aus dem Formenkreis der IIP zeigen klinische und labordiagnostische Charakteristika eines Autoimmunprozesses, ohne das Vollbild einer Kollagenose zu erfüllen. Die Bedeutung dieser „autoimmune features“ für die Prognose und Therapie ist weitgehend unklar.

Für diese Patienten wurde daher auf Basis einer Expertenempfehlung das Konzept der „Interstitiellen Pneumonie mit Autoimmun-Features“ (IPAF)

vorgeschlagen [1]. Diese provisorische Entität soll als Basis für weitere prospektive Studien dienen, die dann zu evidenzbasierten Aussagen führen. Dabei ist eine zu klärende Frage, ob das Vorliegen von „autoimmune features“ die Prognose dieser Patienten beeinflusst.

**Patienten und Methoden:** In einer nationalen, prospektiven Studie an 28 Zentren in Japan wurden Patienten mit IIP von 2013 bis 2019 systematisch auf das Vorliegen von „autoimmune features“ untersucht und klinisch nachverfolgt. Dabei wurde ein Katalog von 63 klinischen und labordiagnostischen Kriterien zugrunde gelegt. Die klinischen Kriterien umfassten Autoimmunphänomene im Bereich der Haut und Schleimhäute, Gelenke, Muskeln und Nerven. Labordiagnostisch wurden antinukleäre Antikörper (ANA), Rheumafaktoren, ein großes Panel an Antikörpern gegen extrahierbare, nukleäre Antigene (ENA) und Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (ANCA) analysiert.

Die Diagnosestellung der IIP erfolgte in einer multidisziplinären Konferenz unter Beteiligung von Pneumologen, Thoraxradiologen und Pathologen. Patienten mit dem Vollbild einer manifesten Kollagenose entsprechend internationalen Guidelines wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die medikamentöse Therapie war den betreuenden Ärzten in den einzelnen Zentren freigestellt. In jährlichen Follow-ups wurden die Ausbildung einer Kollagenose und das Überleben bei den teilnehmenden Patienten beobachtet.

**Ergebnisse:** 371 Patienten (mittleres Alter 71 Jahre, 66 % davon männlich) wurden aufgenommen. 117 litten unter einer idiopa-

### Originalie

Enomoto N, Homma S, Inase N et al. Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2021; <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216263>