

Inhalierbares Budesonid

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

am Wochenende wurde die bislang nur als Preprint verfügbare Arbeit zur **Wirksamkeit von inhalierbarem Budesonid** im *Lancet Respiratory Medicine* veröffentlicht (*Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial* - <https://t1p.de/dpmk>).

[Ich hatte im Benefit vom 17. Februar auf die noch nicht begutachtete Studie hingewiesen].

Der von britischen und australischen Wissenschaftlern verfasste Artikel beschreibt einen *offenen*, randomisiert-kontrollierten Vergleich von 2x800 mcg/d inhalierbarem Budesonid mit „üblicher Behandlung“:

- Von den 146 für die Randomisierung vorgesehenen Teilnehmern im Alter von 44-46 Jahren erhielten letztendlich 69 eine „übliche Behandlung“ (*usual care*; **uc**) und 71 das Verum innerhalb von 3-5 Tagen nach Beginn von milden Beschwerden.
- Ein positiver RT-PCR wurde bei 137 (94%) Teilnehmern nachgewiesen

Primärer Endpunkt war ein Notfallbesuch, inkl. dem Aufsuchen einer Notfallstation bzw. einer Krankenhausaufnahme.

Sekundärer Endpunkt war das vom Patienten angegebene Ende der Symptomatik (dokumentiert u.a. durch Nutzung von zwei etablierten Fragebögen: *FluPRO questionnaire*, *Common Cold questionnaire*). Hausärzte erkundigten sich täglich nach dem Befinden ihrer Patienten.

► *Die Studie, deren Fallzahlberechnung ursprünglich n=478 Personen (nach erwartetem Rückzug von 20%, n=398) Personen umfasste, wurde vorzeitig beendet. Die Autoren begründen diesen Schritt mit der Angabe, eine statistische Prüfung habe ergeben, dass eine weitere Rekrutierung das Ergebnis nicht mehr beeinflusst hätte.*

Die Ergebnisse

- Elf der 140 Patienten erreichten den primären Endpunkt - 15% der mit usual care (**uc**) und 3% der mit Budesonid behandelten (Ratendifferenz 0.123, 95% KI 0.033–0.213; p=0.009).
- Die *Number needed to treat* (NNT) betrug 8.
- Aus den multiplen und z.T. verwirrenden Daten zum sekundären Endpunkt (z.B. wie schnell fiel Fieber innerhalb von 7 Tagen, wie groß war der Unterschied in Tagen bei der Einnahme von Analgetika zur Fiebersenkung etc.) seien nur wenige erwähnt:
 - ▷ Die mittlere Dauer bis zum Ende der Symptomatik betrug sieben Tage, genauso lange war die mittlere Einnahmedauer von Budesonid.
 - ▷ Unter Budesonid (*FLUPro questionnaire*) erholten sich die Patienten im Mittel um einen

Tag schneller; nach 14 Tagen wurde diese Erholung bei 55 (82%) Teilnehmern in der Budesonid Gruppe und 49 (72%) in der uc-Gruppe angegeben ($p=0.166$). Keine signifikanten Unterschiede.

- ▷ Eine Sauerstoffsättigung von 94% oder weniger (an mindestens einem Tag während zwei Wochen) ereignete sich bei 41 (59%) Teilnehmern in der Budesonid-Gruppe und bei 40 (58%) der uc-Gruppe. Ebenfalls nicht signifikant ($p=0.943$).

Quintessenz

- Wie kaum anders zu erwarten, wird diese Studie von vielen Medien als „Durchbruch“ gefeiert. Meine persönliche Einschätzung fällt nüchterner aus: Die fehlende Verblindung und vor allem der vorzeitige Abbruch der Studie relativieren das Ergebnis.
- Im weltweit größten Studienregister (clinicaltrials.gov) laufen z.Zt. nur zwei Untersuchungen zu inhalierbaren Corticosteroiden – eine Studie in Buenos Aires mit ambulanten Patienten, die voraussichtlich Ende August abgeschlossen, aber damit noch nicht publiziert sein wird. Eine weitere Studie am Pariser *Hôpital Bichat* rekrutiert ausschließlich stationäre Patienten mit Pneumonie.
- Die theoretische Begründung für den Einsatz des Arzneimittels ist allerdings gut fundiert: In-Vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Inhalation von Glucocorticoiden die Replikation von SARS-CoV-2 vermindert und eine Downregulierung sowohl des ACE-2-Rezeptors als auch der transmembranösen Protease Serin-2 bewirkt (beide für den Zelleintritt des Virus von entscheidender Bedeutung). Zudem wird die unterdurchschnittliche „Repräsentanz“ von Asthma-Patienten in den Risikostudien zu Covid-19 auf die häufige Behandlung mit inhalierbaren Corticosteroiden zurückgeführt.
- Bis auf Mundsoor (vor allem bei nicht beachteter Mundspülung nach jeder Anwendung) verursacht Budesonid bei kurzfristiger Anwendung keine wesentlichen unerwünschten Wirkungen. Bei der systemischen Gabe von Dexamethason (6mg/d nur bei Patienten auf Intensivstation) sind hingegen ernsthafte Nebenwirkungen zu befürchten.
- Von allen an Covid-19 Erkrankten benötigen in Deutschland 90% der positiv getesteten Fälle keinen Krankenhausaufenthalt. Ich würde inhalierbares Budesonid daher zunächst nur bei Personen über 60 Jahren und/oder Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (z.B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression) einsetzen - bei anderen Patienten nur bei klinischer Verschlechterung. Bei diesem Personenkreis sollte man auch an weitere Therapieoptionen (wie **niedermolekulares Heparin** bzw. **Fluvoxamin**) denken.
- Mit meinem Freund und Kollegen Josef Pömsl habe ich knapp gehaltene **Therapieoptionen** (mit Literaturangaben) für **ambulante/hausärztliche Patienten** verfasst, die jetzt in der **dritten Version** vorliegen und für jedermann online abrufbar sind <https://t1p.de/uhu4>. Für die nächste Aktualisierung der S1-Leitlinie der DEGAM sind entsprechende Änderungen vorgesehen.

Kurzmeldungen

- Eine belgische Studie untersuchte **bei 100 multimorbiden Altenheimbewohnern (mittleres Alter 86 Jahre) die Immunreaktion nach Impfung mit dem Biontech/Pfizer-Impfstoff Comirnaty**.
 - Vier Wochen nach der ersten Dosis stellte sich die kombinierte humorale/zellvermittelte Immunität (aus mittlerem Antikörper-Titer und der mittleren Quantiferon response) bei Covid-Naiven als *unzureichend* heraus (37%).
 - Bei früher bereits Erkrankten waren die Werte mit 97% hingegen deutlich besser (*Humoral and cellular immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in nursing home residents. Clin Infect Dis <https://t1p.de/pd9v>*).

Passgenau zu dieser Studie erscheint eine Untersuchung, die aus einem **Altenheim in Nordrhein-Westfalen einen Covid-19-Ausbruch nach der ersten Dosis Comirnaty** beschreibt.

- Im frühen Januar 2021 erhielten 73 von 76 Heimbewohnern (mittleres Alter 88 Jahre; 80% Frauen) und 90% des Personals die erste Dosis des Impfstoffs von Biontech. Alle Impflinge waren am Vortag im Ag-Schnelltest negativ.
 - Einen bzw. vier Tage nach Impfung klagten ein Mitglied des Impfteams und eine Mitarbeiterin des Heims über Atemwegsbeschwerden und wurden im PCR positiv getestet. Das lokale Gesundheitsamt ordnete daraufhin Quarantäne für alle Heimbewohner sowie serielle PCR-Testungen an. Die Zahl der positiven Tests an den jeweiligen (postvakzinellen) Tagen sind im Folgenden in Klammern gesetzt: Tag 7 (1 PCR+), 14 (10), 20 (12), 23 (3). Von diesen 26 positiv Getesteten verstarben neun (*case fatality rate 9/26 = 35%*).
 - **Diese Daten zeigen, dass alte, oft vorerkrankte Personen nach der ersten Impfdosis in einer vulnerablen Phase sind** und sich streng nach den AHA-L-Regeln richten müssen (gilt natürlich ebenso für die im Heim Beschäftigten). Nach Preprint-Daten aus Israel beträgt der Schutz vor symptomatischer Erkrankung 12-24 Tage nach der ersten Biontech-Impfung lediglich 51%!
- Die bislang nur als Preprint verfügbare Arbeit der Arbeitsgruppe um den Greifswalder Hämostaseologen Andreas Greinacher et al. zum **Zusammenhang zwischen AZD1222 und Hirnvenenthrombosen** ist im *New Engl J Med* publiziert worden (*Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination <https://t1p.de/zdme>*).

Parallel zu diesem Artikel veröffentlichte das NEJM auch einen Bericht zum gleichen Thema von einer Arbeitsgruppe aus Norwegen (*Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination <https://t1p.de/bn5de>*).

Beide Texte zeigen, dass es sich hier um die Bildung von **Autoantikörpern gegen Thrombozyten** handelt und dass ganz überwiegend Personen unter 60 Jahren betroffen sind (vorwiegend Frauen, wobei auch deutlich mehr Frauen als Männer mit der Vakzine von Astra-Zeneca geimpft wurden). *Was diese Bildung von Antikörpern letztendlich verursacht, bleibt auch nach diesen Publikationen unklar.*

- Das British Medical Journal hatte vor kurzem bereits einen kurzen Überblick über den russischen Impfstoff Sputnik-V veröffentlicht. Jetzt folgt ein ähnlicher Text zu den **chinesischen Vakzinen** (*What do we know about China's covid-19 vaccines?* <https://t1p.de/abdb>).


Der Bericht kommt gerade zur rechten Zeit, nachdem gestern in den Medien die ungewöhnliche Meldung auftauchte, der Direktor des chinesischen Zentrums zur Prävention und Kontrolle von Krankheiten, Gao Fu, habe bei einer Konferenz in Chengdu die **Wirksamkeit der vier existierenden chinesischen Impfstoffe als „nicht hoch“ eingeschätzt** und die Kombination mehrerer Präparate erwogen.


Heute kommt ein Dementi. Der Vorschlag sei lediglich eine „wissenschaftliche Vision“ gewesen <https://t1p.de/omp3>.

- Die meisten von Ihnen wissen, dass das **RKI empfiehlt, die Abstände zwischen der ersten und zweiten Dosis der in der EU zugelassenen Impfstoffe gemäß der Zulassung maximal auszudehnen**: Bei den Biontech- und Moderna-Vakzinen auf sechs Wochen, bei AZD auf 12 Wochen.

Wie Sie dem nachfolgenden Brief entnehmen können, wird diese Empfehlung von manchen Impfbörsen mitnichten beachtet.

Zentrales Impfzentrum Freiburg
managed by

 UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FREIBURG

 Management
Marketing
FWTM
FREIBURG

FWTM Freiburg Wirtschaft, Tourismus und Messe GmbH & Co. KG - Postfach 1549 - D-79015 Freiburg

Frau
[REDACTED]

Verfasser Daniel Hille
E-Mail impfzentrum@fwtm.de
Datum 31.03.2021

Kurzfristige Änderung Ihres Termins für die zweite Impfung

Sehr geehrte [REDACTED]

kürzlich haben Sie von uns die Einladung zur zweiten Impfung mit dem Impfstoff von BioNTech in einem Abstand von ca. sechs Wochen zu Ihrer ersten Impfung erhalten. Leider haben sich die Vorgaben hierfür mittlerweile wieder geändert, sodass die Zweitimpfung innerhalb von vier Wochen erfolgen sollte.

Daher bekommen Sie hiermit einen neuen Termin zugewiesen.

Bitte kommen Sie hierfür am **16.04.2021 um 08:00 Uhr in das zentrale Impfzentrum Freiburg (Messe Freiburg)**

Bitte bringen Sie als Legitimation dieses Einladungsschreiben mit.

Für den Impfvorgang selbst bzw. für die Registrierung benötigen wir von Ihnen folgendes:

- **Impfpass oder Ersatzbescheinigung der 1. Impfung**
- **Personalausweis**
- **Krankenkassenkarte**

Wir freuen uns, Sie im zentralen Impfzentrum in der Messe Freiburg begrüßen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Team des zentralen Impfzentrums Freiburg

Kein Einzelfall, wie selbst in meiner unmittelbaren Umgebung verlautet. Vielleicht glauben ja die Verantwortlichen, das sei ein probater Weg, die z.Zt. noch (zu) geringe Impfstoffmenge weiter zu verknappen. Chapeau!

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

