DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 45, S. 12; Ausgabe 02 / 2011

Roflumilast zur Kombinationstherapie der Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Ist das ein Fortschritt?

Im Mai 2009 hatten wir alte und neuere Therapieansätze zur Behandlung der Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zusammengefasst (1) und die Empfehlungen der heute allgemein anerkannten Leitlinien auch graphisch dargestellt (2). Danach gehören langwirksame Bronchodilatatoren zur Standardtherapie schon bei moderater und inhalativ applizierte Kortikosteroide (ICS) zusätzlich bei schwerer und sehr schwerer COPD. Auch der veraltete unspezifische Phosphodiesterase-Hemmer (PDEH) Theophyllin wurde erwähnt und über erste Erfahrungen mit dem spezifisch bronchial wirkenden PDEH-4 Roflumilast (Ro) berichtet. PDEH-4 greifen in den Stoffwechsel des zyklischen Adenosinmonophosphats (c-AMP) in glatten Muskel- und in Entzündungszellen ein und haben bronchodilatatorische und antiinflammatorische Effekte. Ro wurde 2005 in erster Linie wegen der erheblichen gastrointestinalen UAW nicht zugelassen (3). Der Zulassungsantrag war zurückgezogen worden. Im April 2010 entschied die Food and Drug Administration (FDA) in den USA erneut gegen Ro und machte die Zulassung von zusätzlichen Informationen der Hersteller abhängig (4). Anders in Europa: hier wurde Ro im September 2010 von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter dem Namen Daxas® „zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit" zur Begleittherapie mit Bronchodilatatoren als perorale Arzneiform zugelassen (5). Wie wurde dieses von den US-Behörden abweichende Urteil begründet?

Die zwei Studien, die zur Zulassung führten, sind im August 2009 im Lancet veröffentlicht worden (6, 7). Sie wurden von Nycomed, dem Hersteller von Ro, unterstützt. Vier Autoren sind Mitarbeiter dieser Firma. In der ersten Arbeit (6) wird über die Ergebnisse bei zwei verschiedenen Patientengruppen (n = 1523 und n = 1568) berichtet, die nach dem gleichen Prüfplan plazebokontrolliert und doppeltblind in insgesamt 467 Zentren in 18 Ländern 52 Wochen lang behandelt wurden. Die Gruppen unterschieden sich nur durch die lokalen Besonderheiten in den einzelnen Zentren. Die Ergebnisse in den beiden Studien sind sehr ähnlich und können hier gemeinsam besprochen werden. Einschlusskriterien waren: COPD, Alter > 40 Jahre, Raucheranamnese oder aktives Rauchen. Eine Basisbehandlung mit kurz- und langwirkenden Sympathikomimetika sowie kurz wirkenden Anticholinergika war während der gesamten Studiendauer möglich, nicht aber Kortikosteroide. Die orale Behandlung mit 500 µg/d Ro oder Plazebo begann nach einer vierwöchigen Vorbeobachtungszeit. Primäre Endpunkte waren Änderungen der Sekundenkapazität (FEV_1) und Zahl der interkurrenten Exazerbationen, sekundäre waren unter anderem die Intensität der Atemnot sowie die Konzentration des C-reaktiven Proteins als Parameter für chronische Entzündung.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Über einen Zeitraum von 52 Wochen besserte sich das FEV_1 als Parameter der Bronchialobstruktion unter Ro zwar signifikant, aber nur um etwa 4%-5%. Man kann sehr bezweifeln, dass diese Besserung klinisch relevant ist. Jedenfalls wird im Text der Arbeit darauf hingewiesen, dass sich die Atemnot der Patienten nicht wesentlich besserte. Die erhoffte klinisch relevante antientzündliche Wirkung von Ro war ebenfalls nicht nachweisbar. Die Konzentration des C-reaktiven Proteins war nicht niedriger als unter Plazebo und die Zahl der Exazerbationen ging von 1,37 auf nur 1,14 pro Patient und Jahr zurück. Wichtigster Kritikpunkt dieser Arbeit ist die nicht erlaubte Therapie mit Kortikosteroiden. Die COPD ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die in der Regel auf Kortikosteroide gut anspricht. Da sie in dieser Studie nicht zugelassen waren, sind viele dieser Patienten – gemessen an den Leitlinien (vgl. 1, 8) – unterversorgt. Die erhoffte klinisch relevante antientzündliche Wirkung von Ro war nicht nachweisbar: Die Konzentration des C-reaktiven Proteins war nicht niedriger als unter Plazebo und die Zahl der Exazerbationen ging von1,37 auf nur 1,14 pro Patient und Jahr zurück.

In der zweiten Arbeit zu Ro im selben Heft des Lancet (7) von derselben Arbeitsgruppe und mit demselben Sponsor werden die Ergebnisse zweier Untersuchungen berichtet, bei denen zur Basistherapie der Patienten auch Salmeterol (Gruppe A) oder Tiotropium (Gruppe B) gehörte. Im Übrigen war der Prüfplan, die Einschlusskriterien sowie die primären und sekundären Endpunkte gleich, aber die Studie dauerte nur 24 Wochen. Auch hier waren Kortikosteroide als Basistherapie nicht zugelassen. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse. Die Kombinationsbehandlung mit Tiotropium bzw. Salmeterol mit Ro führt im Vergleich mit der Kombination mit Plazebo nach 24 Wochen zwar zu einer signifikant geringeren bronchialen Obstruktion (FEV_1), nicht aber zu einer relevanten Minderung von Entzündungszeichen und Zahl der Exazerbationen.

Die häufigsten UAW von Ro sind in beiden referierten Arbeiten Durchfall (8%) und Übelkeit (5%). Das Körpergewicht nimmt im Verlauf eines Jahres daher deutlich ab. Psychische Auffälligkeiten werden nicht besonders erwähnt. Die europäische Zulasssungsbehörde EMA weist allerdings nach Auswertung anderer ihr vorliegenden Unterlagen darauf hin, dass unter der Behandlung mit Ro Schlaflosigkeit, Angstzustände und Depressionen vorkommen und auch die Suizidalität zunimmt (5). So wurden unter der Therapie insgesamt fünf Suizide registriert, in den Kontroll-Gruppen dagegen keine. Die Behörde regt weitere Untersuchungen dieses Phänomens für die Zeit nach der Zulassung an! Daxas® kostet etwa 2 €/d, Theophyllin 0,25 €, Fluticason 1,27 €, Salmeterol 1,86 € und Tiotropiumbromid 2,02 €.

Nach den vorliegenden Untersuchungen vermindert Ro zwar die Bronchialobstruktion, hat aber bestenfalls geringen Einfluss auf die Entzündungsparameter und den klinischen Verlauf. Zur Basistherapie der Vergleichsgruppe (Plazebo) waren Kortikosteroide nicht zugelassen. Ob also Ro in der täglichen Praxis überhaupt zusätzlich wirksam ist, kann nicht beurteilt werden, denn Kortikosteroide gehören zur Routinetherapie. Außerdem wurde in den Studien die Wirksamkeit weder mit dem unspezifischen PDEH Theophyllin verglichen noch mit anderen Arzneimitteln, die zur Standardtherapie der COPD angewandt werden. Nach einem orientierenden Vergleich der Effektgröße in verschiedenen Untersuchungen in den Unterlagen der FDA ist zu erwarten, dass Ro nicht wirksamer ist als die Standardtherapeutika (9). Gegen die offenbar geringen positiven Wirkungen sind die UAW

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

abzuwägen. Ein Zusatznutzen gegenüber den empfohlenen Arzneimitteln ist wohl nicht zu erkennen. Der Preis erscheint uns bei dieser Sachlage unangemessen. Umso erstaunlicher ist, dass der Lancet die Ergebnisse der Untersuchungen von Ro in zwei Publikationen druckt und auf der Titelseite des Heftes einen Satz zitiert, der Ro als einen Hoffnungsträger bezeichnet (vgl. 10).

Fazit: Roflumilast ist ein spezifischer Phosphodiesterase-Hemmer, der bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die nicht mit Kortikosteroiden behandelt werden, die Sekundenkapazität (FEV_1) zwar signifikant, aber klinisch nicht relevant erhöht. Das C-reaktive Protein – als Marker der Entzündung – wird nicht gesenkt. Gastrointestinale sowie psychische UAW sind zu beachten. Der Preis ist vergleichsweise hoch.

Literatur

1. AMB 2009, **43**, 33. Link zur Quelle
2. Hamm, H.: Internist 2006,**47**, 901. Link zur Quelle
3. AMB 2005, **39**,69b. Link zur Quelle
4. Nycomed Presseerklärung 6.7.2010.
5. EMA/EPAR 2010 CHMPassessment report 464905; Link zur Quelle
6. Calverley, P.M.A., etal.: Lancet 2009, **374**, 685 Link zur Quelle . Erratum: Lancet 2010, **376**, 1146.
7. Fabbri, L.M., et al.:Lancet 2009, **374**, 695. Link zur Quelle
8. Nationale VersorgungsleitlinieCOPD 2006 /2010; Link zur Quelle
9. http://www.fda.gov/…Link zur Quelle
10. AMB 2010, **44**,83. Link zur Quelle

Tabelle 2
COPD. Behandlung mit 500 µg Roflumilast/d zusätzlich zu Salmeterol oder Tiotropium. Ergebnisse nach 24 Wochen (nach 6, 7)

Parameter	Differenz nach 24 Wochen					
	Sal + Ro n = 466	Sal + Plaz n = 467	p	Tio + Ro n = 371	Tio + Plaz n = 372	p
FEV_1 vor BD (ml)	39	-10	0,0001	65	-16	0,0001
FEV_1 nach BD (ml)	68	8	0,0001	74	-7	0,0001
Exazerb./ Patient	1,9	2,4	0,140	1,8	2,2	0,357
Gewichts-verlust (% d. Pat.)	9	1		6	1	

FEV_1 = forcierte Sekundenkapazität vor und nach Bronchodilatation = BD

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.