DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 69b; Ausgabe 09 / 2005

Roflumilast bei Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Die Obstruktion kleiner Bronchien oder Bronchiolen wird bei Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COLD) in erster Linie durch entzündliche Schwellung verursacht. Die Therapie mit Antibiotika, mit topischen oder systemischen Kortikosteroiden und mit Leukotrien-Antagonisten zielt auf eine Dämpfung dieser entzündlichen Prozesse. Theophyllin, ein unspezifischer Phosphodiesterase-Hemmer (PDEH), erhöht in vielen Zelltypen die Konzentration von zyklischem AMP (cAMP). In der Asthma- und COLD-Therapie ist das aber mit erheblichen, besonders kardialen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden, da cAMP auch Second messenger der Katecholamine ist. Ein *spezifischer* Hemmer der PDEH vom Typ 5 wird seit einiger Zeit zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der pulmonalen Hypertonie eingesetzt (1, 2, 3). Zur Dämpfung der bronchiolären Entzündung hat sich im Tierversuch ein PDEH Typ 4 (Roflumilast) als geeignet erwiesen, über dessen klinische Wirksamkeit jetzt in einer Phase-III-Multicenterstudie (doppeltblind, randomisiert, plazebokontrolliert) über 24 Wochen bei 1411 Patienten mit COLD (Stadium II und III nach GOLD; vgl. 4) von K.F. Rabe et al. berichtet wurde (5). Die Substanz hat keine akute bronchodilatatorische Wirkung. Roflumilast unterdrückt die Neutrophilen-Aktivierung und die Bildung von Chemokinen und Zytokinen sowie die Synthese von Leukotrien B4 und die Freisetzung von Tumor-Nekrose-Faktor alpha in Zellen, die mit PDE Typ 4 ausgestattet sind. Die Patienten mussten über 40 Jahre alt sein, Raucher oder Ex-Raucher, mit einer forcierten Vitalkapazität (FEV_1/FVC) von 70% nach Inhalation eines Bronchodilatators. Als Ein- und Ausschlusskriterien wurden noch weitere Messgrößen definiert. Die Studie wurde von der Firma Altana unterstützt, und drei der sechs Autoren sind bei ihr angestellt.

576 Patienten nahmen 250 µg Roflumilast (Gruppe 1), 555 Patienten 500 µg Roflumilast (Gruppe 2) und 280 Plazebo (Gruppe 3) oral als Tablette einmal täglich 24 Wochen lang ein. Vier Wochen vor Therapiebeginn wurden alle regelmäßig genommenen Medikamente, außer kurz wirkenden Anticholinergika, abgesetzt oder ausgeschlichen. Intermittierend waren Salbutamol und zur Behandlung von Exazerbationen kurzzeitig systemisch Kortikosteroide erlaubt.

82% der Patienten beendeten die Studie (Abbrecher, z.T wegen UAW: 17% Gruppe 1, 22% Gruppe 2, 11% Gruppe 3). Im Mittel war vor Therapiebeginn die FEV_1 (nach Bronchodilatator) 54-55% des erwarteten Wertes (absolut ca. 1,5 Liter). Dieser Wert verbesserte sich in den Gruppen 1 und 2 im Mittel um absolut 74 ml bzw. 97 ml im Vergleich mit Plazebo, was etwa + 5% bzw. + 6,5% entspricht. Ähnlich verhielten sich andere spirometrische Parameter. Die Gesundheits-bezogene „Lebensqualität" (erfragt mittels eines Krankheits-spezifischen Fragebogens) ergab eine leichte, aber nicht signifikante Verbesserung in den Gruppen 1 und 2 verglichen mit Gruppe 3. Die mittlere Häufigkeit von Exazerbationen der COLD im Behandlungszeitraum war in der Gruppe 1 etwas, aber signifikant geringer als unter Plazebo (Gruppe 3). 9%, 5% bzw. 2% der Patienten in Gruppe 2, 1 bzw. 3

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

hatten Diarrhö, meist in der Frühphase der Behandlung, die meist spontan sistierte, aber in Gruppe 2 bei 4% zum Studienabbruch führte. Auch Übelkeit war bei den aktiv Behandelten häufiger als in der Plazebo-Gruppe. Herzrhythmusstörungen, wie unter Therapie mit Theophyllin bekannt, traten nicht auf.

Die Autoren bewerten den Effekt von Roflumilast als vergleichbar mit dem einer neu begonnenen topischen Kortikosteroid-Behandlung. Die Zunahme des FEV_1 zeige eine Abnahme der bronchialen Obstruktion und damit der Lungenüberblähung an und bessere so die Atemnot. Diarrhö scheint bei einigen Patienten eine typische UAW von Hemmstoffen der PDE Typ 4 zu sein. Diese UAW begrenzt die Dosierung dieser Substanzen, scheint sich aber bei längerer Einnahme abzuschwächen.

Fazit: PDE–Hemmer vom Typ 4 sind eine neue Gruppe antiinflammatorisch wirkender Pharmaka bei COLD, einer oft quälenden Erkrankung. Die Ergebnisse von Langzeitstudien müssen abgewartet werden. Obwohl in dieser Studie ca. 45% der Patienten aktive Raucher waren und von der Pharmakotherapie profitierten, ist keine Therapie wirksamer bei COLD als die Beendigung des Rauchens.

Literatur

1. AMB 1998, **32**, 44.
2. AMB 2002, **36**, 85.
3. AMB 2004, **38**, 65.
4. AMB 2003, **37**, 9.
5. Rabe, K.F., et al.: Lancet 2005, **366**, 563.

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