

Roflumilast bei schwerer COPD

Mit Roflumilast ist seit 2010 eine Substanz mit neuem Wirkprinzip für die schwere COPD mit häufigen Exazerbationen im Handel. Klinisch geprüft ist es bei diesen Patienten nur eingeschränkt. Meist wurde dabei die nötige Standardtherapie vorenthalten.



Der selektive Phosphodiesterase-4 (PDE-4)-Hemmer Roflumilast ist eine antiinflammatorisch wirksame Substanz, die neben systemischer Wirkung gezielt die mit einer COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflussen soll. Funktionell verwandt ist Roflumilast mit dem unspezifischen PDE-Hemmer Theophyllin. Roflumilast (1 x 500 µg/d) ist begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer COPD sowie chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen in der Vorgeschichte zugelassen.

Patientennutzen fraglich

Die medikamentöse Therapie der COPD erfolgt vorwiegend symptomorientiert und stufenweise nach dem COPD-Schweregrad. Gemäß nationaler und internationaler Empfehlungen (GOLD-Initiative 2004, NVL -COPD 2011) bedarf eine schwere COPD (FEV1 <50 Prozent vom Soll) mit häufigen Exazerbationen einer Behandlung mit langwirksamen β 2-Mimetika (LABA) und/oder Tiotropium und inhalativer Kortikosteroide (ICS). Es stellt sich die Frage, ob Roflumilast über diese Basistherapie hinaus einen zusätzlichen Nutzen bringt, ob also Patienten in Bezug auf die Lungenfunktion und insbesondere die Exazerbationsrate von der zusätzlichen Gabe der neuen Substanz profitieren. Die 14 Studien, die mit Roflumilast bislang bei COPD-Patienten vollständig durchgeführt wurden, beantworten diese Frage nicht, da sie entweder bei Patienten mit milderem Erkrankungsstadium durchgeführt wurden oder den Studienteilnehmern die Basistherapie gemäß etabliertem Standard vorenthalten.

Vier Doppelblindstudien

Die beiden zulassungsrelevanten randomisierten Doppelblindstudien AURA und HERMES untersuchten Roflumilast place-

bokontrolliert an insgesamt 3.091 Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD, die mit chronischer Bronchitis, Husten, Auswurf und häufigen Exazerbationen in der Vorgeschichte einherging. Geprüft wurde die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate nach zwölf Monaten. Als Komedikation durften LABAs fortgeführt werden, Tiotropium und ICS hingegen nicht. Den Patienten wurde somit die Standardtherapie vorenthalten. Gleiches gilt für die randomisierten Doppelblindstudien OPUS und RATIO, die Roflumilast placebokontrolliert über zwölf Monate an insgesamt 2.686 Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD prüften. Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien waren hier eingangs weder Exazerbationen noch chronische Bronchitiden, Husten oder Auswurf gefordert. Langwirksame Bronchodilatoren aus der Vormedikation mussten bei Studieneinschluss abgesetzt werden, während die Gabe von ICS als Komedikation erlaubt war. Auch hier erfolgte also keine standardgemäße Basistherapie.

Weitere Studien und Erkenntnisse

Die restlichen zehn placebokontrollierten Studien wurden an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD durchgeführt, und damit an einem Patientenkollektiv, welches nicht der Zulassung entspricht. Zwei Studien untersuchten Roflumilast beispielsweise als Add-on zu einem langwirksamen Bronchodilatator (Salmeterol bzw. Tiotropium); Patienten mit wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte waren ausgeschlossen. Auch in fünf weiteren Studien waren LABAs als Komedikation nicht erlaubt und Exazerbationen in der Vorgeschichte zumindest bei einigen Ausschlussgrund. Drei andere Studien sind nicht oder nur unvollständig publiziert und somit nicht beurteilbar. Vor dem Hintergrund eines fehlenden

Nutzenbelegs für Roflumilast wiegen Sicherheitsbedenken umso mehr. Zum einen besteht die Gefahr eines übermäßigen Gewichtsverlustes unter Roflumilast, bedingt durch häufige gastrointestinale Störwirkungen, was sich gerade in diesem Patientenkollektiv ungünstig auf die Prognose auswirken kann. Zum anderen scheint unter Roflumilast das Risiko für psychiatrische Erkrankungen erhöht: In den Studien waren mehr Fälle von Suiziden und Suizidversuchen aufgetreten als unter Placebo. In vorklinischen Untersuchungen an Nagern zeigte sich eine erhöhte Karzinogenität, die laut FDA möglicherweise auch beim Menschen zu erwarten sein könnte. Die EMA hat die Zulassung an spezifische der Sicherheit dienende Bedingungen geknüpft, indem die Verordnung von Roflumilast nur mit Herausgabe speziellen Schulungsmaterials erfolgen darf.

Untersuchungen dauern an

Gegenwärtig wird Roflumilast in drei randomisierten Studien bei schwerer bis sehr schwerer COPD über zwölf Monate gegen Placebo geprüft, von denen zwei von größerer Bedeutung sein werden: Sie setzen Roflumilast als Add-on zu LABA und ICS ein, untersuchen primär die Exazerbationsrate und werden speziell an Patienten mit COPD und chronischer Bronchitis sowie wiederholten Exazerbationen durchgeführt. Bis Ergebnisse dieser Studien bekannt werden, sehen wir für Roflumilast keine gesicherte Indikation. ■



Dr. Isabel Püntmann,
Dr. Hans Wille,
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen Mitte gGmbH