

# Roflumilast: Antiinflammatorische Effekte auf häufige COPD-Begleiterkrankungen

F. Pantlen

Mit Kommentar von Prof. Dr. W. Petro

MVZ Bad Reichenhall und Schwerpunktpraxis Pneumologie Nürnberg

## ZUSAMMENFASSUNG

Roflumilast ist der erste verfügbare Phosphodiesterase-4- (PDE-4)-Hemmer für die Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung COPD und wirkt antiinflammatorisch. COPD-Patienten haben häufig erhöhte inflammatorische Biomarker. Erhöhungen dieser Biomarker sind unabhängig vom Lungenbefund mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Typ 2 Diabetes und andere chronische Erkrankungen assoziiert.

Roflumilast verbesserte in klinischen Studien bei Patienten mit schwerer symptomatischer COPD die Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) im Vergleich zu Placebo signifikant, reduzierte die Exazerbationsrate um rund ein Fünftel und verminderte den Anteil der Patienten mit häufigen Exazerbationen. Außerdem reduzierte Roflumilast die Zahl stationärer Einweisungen wegen COPD-Exazerbationen um mehr als ein Fünftel. Um pro Jahr eine schwere oder mittelschwere Exazerbation zu verhindern, betrug die Zahl der zu behandelnden Patienten im statistischen Durchschnitt 4,35 in den pivotalen Zulassungsstudien, was einer Reduktion der Exazerbationsrate um 17 % entspricht. In der Subgruppe der LABA-Patienten lag die NNT sogar bei 3,2 mit einer Reduktion der Exazerbationsrate um 21 %. In besonderer Weise profitieren COPD-Patienten mit Anzeichen einer systemischen Entzündung von der Behandlung mit Roflumilast.

Roflumilast hat aber auch relevante positive Effekte auf häufige Begleiterkrankungen der COPD. Eine Analyse der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in den klinischen Studien demonstrierte mit Roflumilast ein signifikant niedrigeres Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse als mit Placebo. COPD-Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen hatten mit Roflumilast tendenziell weniger kardiovaskuläre Ereignisse, bei COPD-Patienten ohne solche Vorerkrankungen war die Reduktion statistisch signifikant. Außerdem zeigte Roflumilast in einer randomisierten Studie positive Effekte auf die Glucose-Homöostase von Typ 2 Diabetikern (Senkung des  $HbA_{1c}$ , Steigerung der Insulinsensitivität). Das bestätigt auch eine große Real-Life-Studie, die zeigte, dass Roflumilast in einer breiten Population von Patienten mit schwerer COPD weitgehend unabhängig von Begleiterkrankungen wirksam eingesetzt wird.

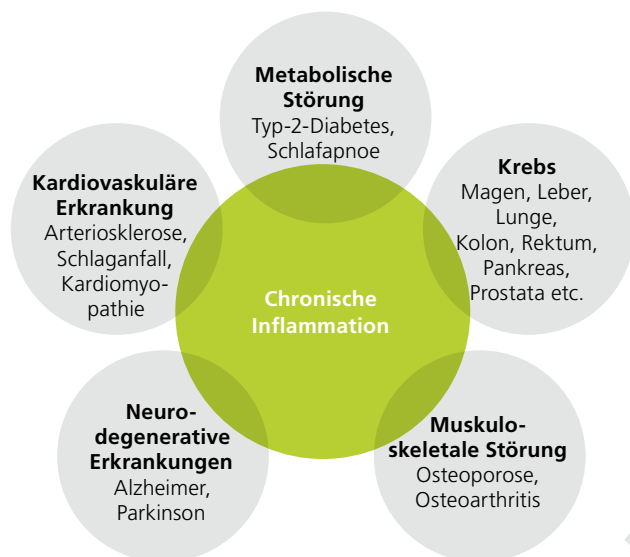
**Schlussfolgerungen:** Roflumilast wirkt bei Patienten mit COPD antiinflammatorisch. Die Substanz senkt die Exazerbationsrate signifikant, verbessert die Lungenfunktion und zeigt positive Auswirkungen auf COPD-relevante Komorbiditäten.

**Schlüsselwörter:** PDE-4-Hemmer · inflammatorische Biomarker · COPD-Exazerbationen · COPD-Komorbiditäten · Glucose-Homöostase · Insulinsensitivität

## EINLEITUNG

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine progressiv verlaufende inflammatorische Erkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität. Ihre Inzidenz nimmt kontinuierlich zu, es wird geschätzt, dass die COPD im Jahr 2030 weltweit die vierthäufigste Todesursache sein wird.<sup>1</sup> Bei der COPD handelt es sich um ein komplexes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Phänotypen. In vielen Fällen, besonders

bei schwerer symptomatischer COPD, spielen persistierende systemische Entzündungsprozesse (Abbildung 1) eine wichtige Rolle.<sup>2</sup> Diese Entzündungsprozesse laufen auch bei anderen chronischen Krankheitsbildern in vergleichbarer Weise ab und könnten ein Grund für Zusammenhänge zwischen COPD und häufig auftretenden Begleiterkrankungen wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Karzinomen sein. Persistierende Entzündungen sind zudem unabhängig von der



**Abbildung 1.** Eine persistierende „low-grade“ Inflammation ist mit der Pathogenese vieler chronischer Erkrankungen eng verknüpft Handschin C et al., Nature 2008,454:463–469

Lungenfunktion mit einem signifikant schlechteren Outcome von COPD-Patienten assoziiert.

Die klassischen Behandlungsoptionen für COPD-Patienten wirken nicht kausal und haben keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression, sondern können lediglich Symptome lindern. Lang wirksame Beta2-Agonisten (Salbutamol, Salmeterol, Indacaterol) oder lang wirksame Muskarinantagonisten (Tiotropium, Acclidiniumbromid) verbessern in erster Linie die Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) und reduzieren dadurch die Symptomatik.<sup>1</sup> Allerdings gilt die Vermeidung von Exzerbationen inzwischen als genauso wichtig für das langfristige Risiko wie die kurzfristige Reduktion akuter Symptome.

Eine Möglichkeit, die chronischen Entzündungsprozesse von COPD-Patienten zu beeinflussen, ist die Hemmung der Phosphodiesterase-4 (PDE-4). Phosphodiesterasen hydrolysieren in strukturellen und inflammatorischen Zellen der Lunge zyklisches AMP (cAMP) und zyklisches Guanosin-Monophosphat und fördern dadurch Entzündungsprozesse. Das Isoenzym PDE-4 ist der wichtigste cAMP-Regulator in Leukozyten und anderen inflammatorischen Zellen.

Mit Roflumilast steht seit 2010 der erste hochspezifische PDE-4-Inhibitor für die Behandlung der schweren, symptomatischen COPD zur Verfügung. Roflumilast erhöht durch Inhibition des PDE-4-induzierten Abbaus von cAMP die intrazellulären cAMP-Spiegel und vermindert so COPD-assoziierte Fehlfunktionen von Leukozyten, Fibroblasten, glatter Muskelzellen an Gefäßen und Atemwegen sowie der Endothel- und Epithelzellen der Atemwege.

Da Roflumilast aufgrund seines Wirkmechanismus in der Lage ist, gezielt systemische Entzündungsprozesse abzuschwächen,

könnte die Substanz auch über die Lunge hinaus von Bedeutung sein. Neben den Wirkungen von Roflumilast auf die COPD wird deshalb dieser Review möglichen zusätzlichen Effekten der Substanz auf bei COPD häufige Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ 2 Diabetes besondere Aufmerksamkeit widmen.

## 1. Persistierende systemische Entzündungen bei COPD

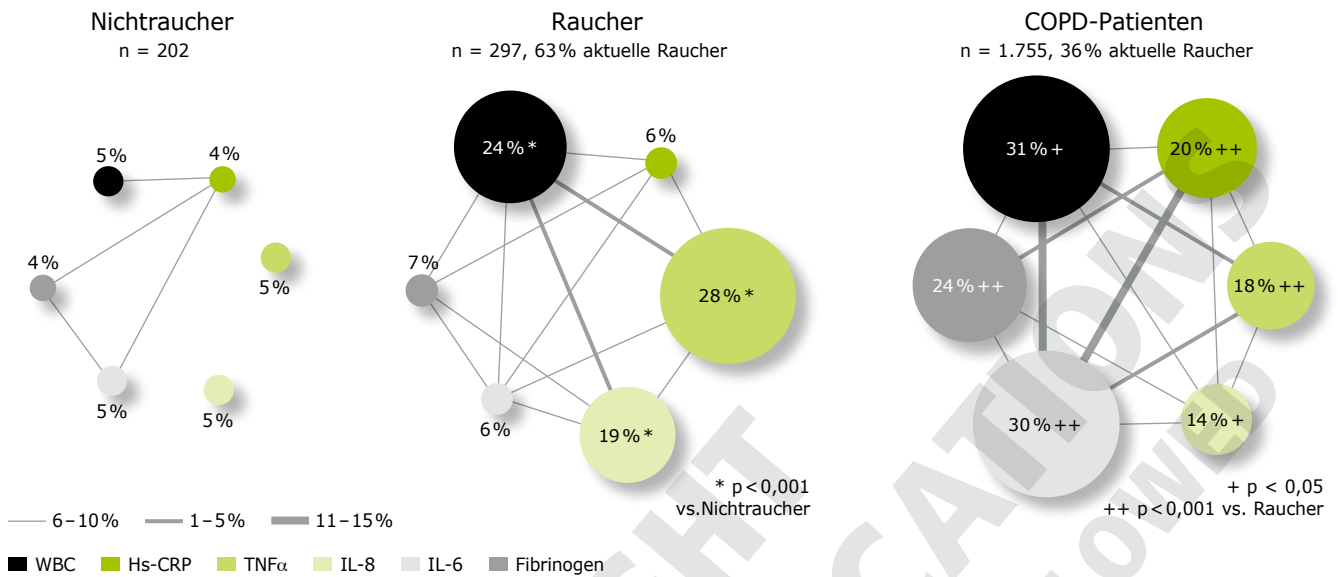
Die inflammatorischen Prozesse bei COPD stehen bereits seit längerem im Fokus der Forschung. Über erhöhte Werte von Leukozyten, C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin 6 und 8, Fibrinogen und  $TNF\alpha$  bei Patienten mit COPD und anderen chronischen Erkrankungen wurde verschiedentlich berichtet.<sup>4</sup> Eine systemische Analyse von Studien zum Zusammenhang zwischen COPD,  $FEV_1$ , forcierter Vitalkapazität (FVC) und den Spiegeln mehrerer inflammatorischer Biomarker (CRP, Fibrinogen, Leukozyten,  $TNF\alpha$ ) dokumentierte signifikant höhere Werte dieser Biomarker bei Patienten mit COPD im Vergleich zu Kontrollen.<sup>5</sup>

Augusti et al. stellten auf der Basis dieser Ergebnisse die Hypothese auf, dass es sich bei der persistierenden Entzündung im Rahmen der COPD um einen speziellen COPD-Phänotyp handeln könnte. Um diese Hypothese zu testen, bestimmten sie im Rahmen der prospektiven, nicht-interventionellen ECLIPSE-Studie bei 1.755 COPD-Patienten sowie 297 Rauchern und 202 Nichtrauchern (beide mit spirometrischen Normalbefunden) inflammatorische Biomarker (Leukozyten, CRP, IL-6, IL-8, Fibrinogen und  $TNF\alpha$ ).<sup>2</sup>

Bei Patienten mit COPD und systemischer Entzündung beobachteten die Studienärzte ein spezifisches inflammatorisches Biomarker-Muster (häufige Erhöhung von Leukozyten und IL-6; Abbildung 2). Das Muster von COPD-Patienten unterschied sich deutlich von dem inflammatorischen Biomarker-Mustern von Rauchern (häufige  $TNF\alpha$ -Erhöhungen) und Nichtrauchern. Bei Nichtrauchern ohne COPD waren erhöhte inflammatorische Biomarker generell selten.

30 % der COPD-Patienten hatten zu Beginn der ECLIPSE-Studie keine Anzeichen für eine systemische Entzündung, während sich bei 16 % der Patienten eine persistierende Entzündung (erhöhte inflammatorische Biomarker zu Studienbeginn und nach einem Jahr) nachweisen ließ. Obwohl sich in beiden Gruppen ähnliche pulmonale Anomalien fanden, war die Mortalität der COPD-Patienten mit persistierender Entzündung während der dreijährigen Nachbeobachtung signifikant höher als die Mortalität von COPD-Patienten ohne persistierende Entzündung (13 % vs. 2 %;  $p < 0,001$ ). Die jährliche Inzidenz von Exzerbationen war in der Gruppe mit persistierender Entzündung ebenfalls signifikant höher (1,5 vs. 0,9 pro Jahr;  $p < 0,001$ ).

Erhöhte inflammatorische Biomarker sind bei COPD-Patienten häufig mit schweren Begleiterkrankungen assoziiert. Bei 8656 COPD-Patienten aus zwei großen populations-basierten



**Abbildung 2.** Biomarker-Muster bei Nichtrauchern, Rauchern und COPD-Patienten. Die Verbindungslinien demonstrieren die Häufigkeit gleichzeitiger Erhöhungen der beiden verbundenen Marker.<sup>6</sup>

dänischen Studien mit median 5 Jahren Beobachtungsdauer wurden CRP, Fibrinogen sowie Leukozyten dokumentiert und mit der Zahl der stationären Einweisungen wegen ischämischer Herzkrankheiten, Herzinfarkt, Typ-2 Diabetes, Lungenkrebs, Lungenembolien, Hüftfrakturen und Depressionen verglichen.<sup>7</sup> Bei Patienten mit Steigerungen aller drei Biomarker (CRP > 3 mg/l, Fibrinogen > 14  $\mu$ mol/l, Leukozyten > 9 x 10<sup>9</sup>/l) betragen die multifaktoriell adjustierten Hazard Ratios für ischämische Herzkrankheiten 2,19, für Myokardinfarkt 2,32, für Herzinsuffizienz 2,63, für Diabetes 3,54, für Lungenkrebs 4,0 und für Pneumonie 2,71. Einer systemischen antiinflammatorischen Therapie wie mit Roflumilast könnte daher über die Lunge hinaus eine wichtige Bedeutung zukommen.

## 2. Antiinflammatorische Effekte von Roflumilast

Die Wirkung von Roflumilast beruht auf der Hemmung der PDE-4, einem der wichtigsten Enzyme für den Abbau von cAMP in strukturellen und inflammatorischen Zellen.<sup>3</sup> Roflumilast wirkt hochspezifisch auf die Varianten PDE-4A, 4B und 4D, gegenüber PDE-4C ist die Wirkung 5-10-mal geringer. Roflumilast zeigt dagegen keine Wirkung auf die anderen PDE-Isoenzyme 1-3 und 5-11, selbst in Konzentrationen, die bis zu 10.000-fach höher als die wirksame PDE4-Hemmkonzentration liegen (Quelle: Hatzelmann A et al. Pulm Pharmacol Ther 2010;23(4):235-256.).

Roflumilast hat in vivo und in vitro breite antiinflammatorische Effekte. Experimentell führt die PDE-4-Hemmung zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln und verminderten zellulären COPD-assoziierten Fehlfunktionen.<sup>3</sup> In vitro beein-

flusst Roflumilast zudem zahlreiche Zelltypen wie neutrophile Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, CD4- und CD8-Zellen, Endothelzellen, Epithelzellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten. In vivo reduziert Roflumilast COPD-assoziierte Krankheitsmechanismen wie durch Zigarettenrauch ausgelöste Inflamationsprozesse in der Lunge, mukoziliäre Dysfunktionen, Lungenfibrose, emphasematöses Remodelling, oxidativen Stress, pulmonales vaskuläres Remodelling und pulmonale Hypertonie.<sup>8</sup> Es wird angenommen, dass die antiinflammatorischen Effekte für die vorteilhafte Wirkung von Roflumilast auf den COPD-Krankheitsprozess verantwortlich sind und mit der in den klinischen Studien demonstrierten verbesserten Lungenfunktion und reduzierten Exazerbationsrate assoziiert sind.

## 3. Kontrollierte klinische Studien bei COPD

### Frühe Studien

In M2-107, einer 6-monatigen randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie bei 1.411 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, steigerte Roflumilast (250 und 500  $\mu$ g/Tag) die postbronchodilatatorische FEV<sub>1</sub> signifikant im Vergleich zu Placebo (250  $\mu$ g: 74 ml; 500  $\mu$ g: 97 ml).<sup>9</sup> Roflumilast verbesserte darüber hinaus die gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. Georges's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) um 3,4 Einheiten (250  $\mu$ g) bzw. 3,6 Einheiten (500  $\mu$ g) im Vergleich zu 1,8 Einheiten mit Placebo.

In M2-112, einer 12-monatigen randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie bei 1.513 Patienten mit stabiler schwerer COPD (GOLD-Stadien III und IV, keine Anamnese von Exazerbationen oder chronischer Bronchitis für den Studien-

einschluss erforderlich), verbesserte Roflumilast (500 µg/Tag) die FEV<sub>1</sub> ebenfalls im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant (-39 ml). Die mittlere jährliche Exazerbationsrate wurde tendenziell gesenkt, der Unterschied war aber nicht signifikant.<sup>10</sup>

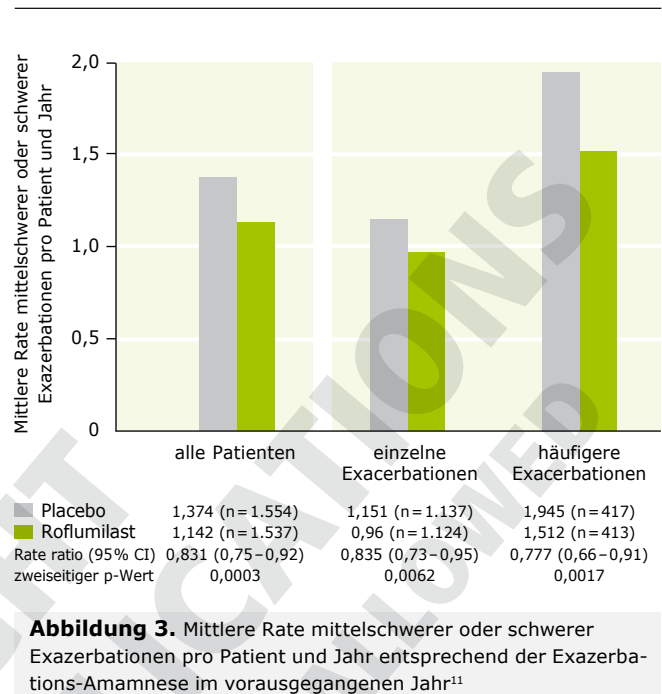
Um die Patienten, die von Roflumilast besonders profitieren, besser zu charakterisieren, wurden in einer post hoc-Zusatzanalyse die Daten der Studie M2-112 mit den Daten einer weiteren Studie (M2-111) kombiniert.<sup>11</sup> In der Gesamtpopulation der kombinierten Analyse mit 2686 randomisierten Patienten senkte Roflumilast die Exazerbationsrate signifikant um 14,3 % versus Placebo (p = 0,026). Die Subgruppenanalyse ergab, dass Patienten mit Symptomen oder Anzeichen für chronische systemische Entzündungsprozesse in besonderer Weise von Roflumilast profitierten. Charakteristika, die mit einer stärkeren Senkung der Exazerbationsrate mit Roflumilast assoziiert waren, umfassten chronische Bronchitis mit/ohne Emphysem (-26,3 %; p = 0,001), gleichzeitige Anwendung inhalativer Kortikosteroide (-18,8 %; p = 0,014), Husten (-20,9 %; p = 0,006) und Auswurf (-17,9 %; p = 0,03).

### Aktuelle Studien

Als Konsequenz aus den Ergebnissen der ersten Phase-III-Studien wurden in den folgenden Studien gezielt Patienten mit chronischer Bronchitis und mindestens einer dokumentierten Exazerbation im vorausgegangenen Jahr eingeschlossen. Die beiden randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Studien (M2-124, M2-125) untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Roflumilast bei Patienten mit symptomatischer schwerer bis sehr schwerer COPD.<sup>12</sup> Kurz wirksame Beta-2-Agonisten konnten bei Bedarf gegeben werden und Patienten ohne Therapie mit lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) konnten kurz wirksame Anticholinergika in stabiler Dosis erhalten. Lang wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und inhalative Kortikosteroide waren in beiden Studien nicht erlaubt. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung des prä-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert und die Reduktion der Rate schwerer und mittelschwerer Exazerbationen.

Die Studien randomisierten 3.091 Patienten, von denen 2.099 die 52-wöchige Behandlung vollständig durchführten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64 Jahre, etwa drei Viertel der Patienten waren Männer und etwa ein Viertel der Patienten berichtete über mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr. Eine begleitende LABA-Therapie erfolgte bei etwa der Hälfte der Patienten.

Roflumilast senkte die mittlere Rate schwerer und mittelschwerer Exazerbationen pro Patient und Jahr in der Gesamtpopulation unabhängig von einer begleitenden LABA-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant (relatives Risiko 0,83, 95 % CI 0,75 – 0,92; p = 0,0003, Abbildung 3). Bei LABA-Begleittherapie betrug das relative Risiko 0,79 (95 % CI: 0,069 – 0,91; p = 0,0011). Das relative Risiko für die Entwicklung



mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen sank bei begleitender LABA-Therapie um 20,7 % (absolute Reduktion: 0,322 Exazerbationen pro Patient und Jahr). Die Zahl der zu behandelnden Patienten, um pro Jahr eine schwere oder mittelschwere Exazerbation zu verhindern, betrug nur 3,2 (Number needed to treat, NNT). Roflumilast zögerte auch die Zeit bis zur ersten, zweiten oder dritten Exazerbation im Vergleich zu Placebo signifikant hinaus.

Signifikant weniger Roflumilast- als Placebo-Patienten mit schwerer COPD und häufigen Exazerbationen (≥ 2/Jahr; n = 413) hatten auch im folgenden Jahr weiter ≥ 2 Exazerbationen (32 % vs. 40,8 %; p = 0,0148).<sup>13</sup> Mit Roflumilast wurde auch bei weniger Patienten mit gelegentlichen Exazerbationen (1 Ereignis/Jahr; n = 1.124) eine Zunahme der jährlichen Exazerbationsrate auf ≥ 2 beobachtet als mit Placebo (17,5 % vs. 22,9 %; p = 0,0018). Bei Patienten mit sehr schwerer COPD blieben die Anteile der Patienten mit 2 und mehr Exazerbationen/Jahr mit Roflumilast und Placebo gleich.

Roflumilast senkte die Zahl stationärer Einweisungen wegen schwerer COPD-Exazerbationen (-21,6 %) signifikant versus Placebo.<sup>14</sup> Auch die stationäre Einweisungsrate wegen unerwünschter Ereignisse war mit Roflumilast tendenziell niedriger.

Die Lungenfunktion (prä- und postbronchodilatatorischer FEV<sub>1</sub>) war mit Roflumilast signifikant besser als mit Placebo, unabhängig davon, ob die Patienten eine Begleittherapie mit LABAs, LAMAs erhielten oder vor Studienbeginn mit inhalativen Kortikoiden behandelt worden waren.

Roflumilast ist auch als Zusatztherapie zu etablierten COPD-Therapien wie Salmeterol oder Tiotropium effektiv und verbessert die Lungenfunktion der Patienten. In zwei 6-monatigen



randomisierten Phase-III-Studien, die Roflumilast in Kombination mit Salmeterol (M2-127) oder Tiotropium (M2-128) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD untersuchten, senkte Roflumilast konsistent den präbronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> im Vergleich zu Placebo (-49 ml in der Salmeterol-Studie; -80 ml in der Tiotropiumstudie).<sup>15</sup>

#### 4. Roflumilast-Wirkung bei COPD-Begleiterkrankungen

##### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufige schwere Begleiterkrankungen von Patienten mit COPD. COPD-Patienten haben generell ein höheres Risiko für kardiale Arrhythmien, venöse Thromboembolien, Herzinfarkt oder Schlaganfall als vergleichbare gesunde Personen (Abbildung 4).<sup>16</sup> Ein möglicher Zusammenhang zwischen COPD und kardiovaskulären Erkrankungen könnten systemische Entzündungsprozesse sein.

Um diese Zusammenhänge unter besonderer Berücksichtigung der antiinflammatorischen Aktivität von Roflumilast bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD zu analysieren, erfassten White et al. die kardiovaskulären Ereignisse in den 14 placebokontrollierten mittellangen und langen klinischen Studien (≥ 12 Wochen) mit Roflumilast.<sup>17</sup> Alle Todesfälle und schweren nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignisse wurden von einem unabhängigen, verblindeten Adjudication-Komitee bewertet. Größere kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE; kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall) wurden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert.

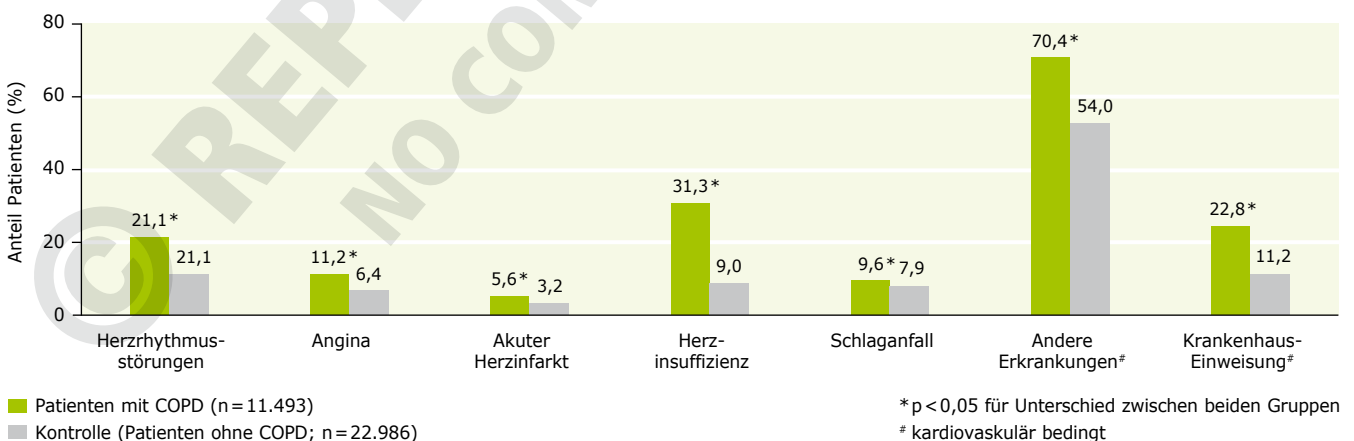
52 von 6.563 Roflumilast-Patienten (14,3 pro 1.000 Patientenjahre) und 76 von 5491 Placebo-Patienten (22,3 pro 1.000 Patientenjahre) entwickelten einen MACE. Die MACE-Inzidenz war mit Roflumilast signifikant niedriger als mit Placebo (Hazard Ratio: 0,65; 95 % CI 0,45 – 0,93; p = 0,019). Die

Hazard Ratios für kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall waren unter Roflumilast versus Placebo kleiner als 1. Roflumilast-Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen wie z.B. ischämischen Herzerkrankungen, Typ 2 Diabetes, Lipidstoffwechselstörungen und/oder Hypertonie hatten tendenziell seltener ein MACE als Placebo-Patienten (Hazard Ratio 0,75, 95 % CI 0,5 1,14; p = 0,185). Die Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu Studienbeginn hatte keinen wesentlichen Einfluss auf das Hazard Ratio für MACE. Auch in der Subgruppe der COPD-Patienten ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zu Studienbeginn gab es mit Roflumilast signifikant weniger MACE als mit Placebo.

Eine Subanalyse der vier in die Metaanalyse inkludierten Studien mit einer Dauer von einem Jahr zeigte, dass Roflumilast die Zahl der Exazerbationen signifikant im Vergleich zu Placebo senkte. Zwischen Patienten mit und ohne Exazerbationen war der Anteil der Patienten mit MACE vergleichbar (1,7 % vs. 1,8 %). Auch bei Patienten mit und ohne MACE war der Anteil der Patienten, die eine Exazerbation entwickelten, vergleichbar (43,2 % vs. 42,1 %).

##### Diabetes mellitus

Die transiente, reversible Gewichtsabnahme mit Roflumilast in klinischen Studien spricht für einen systemischen Effekt der Substanz auf den Stoffwechsel. Eine 12-wöchige randomisierte Studie untersuchte deshalb bei Nicht-COPD-Patienten mit neu diagnostiziertem Typ 2-Diabetes den Effekt von Roflumilast (500 µg/Tag) auf Glucose-Homöostase und Körpergewicht.<sup>18</sup> Roflumilast reduzierte das HbA<sub>1c</sub> signifikant stärker als Placebo (-0,45 %; p < 0,0001). Außerdem senkte Roflumilast die Nüchtern-Glukose und die Fructosamin-Spiegel signifikant und seine Anwendung ging mit niedrigeren Glycerol- und C-Peptid-Spiegeln als Placebo einher. Roflumilast besitzt keine Zulassung für die Therapie von Diabetes mellitus.



**Abbildung 4.** COPD ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität Curkendall SM et al., Am J Epidemiol 2006;16:63–70

## 5. Nicht-interventionelle Studien

Roflumilast ist in einer breiten Population von Patienten mit schwerer COPD weitgehend unabhängig von Begleiterkrankungen effektiv und sicher. Unter „Real-Life“-Bedingungen führt Roflumilast zu einer erheblichen Reduktion der COPD-Symptome bei gleichzeitiger deutlicher Verbesserung der Lebensqualität. Das demonstrierte eine große nicht-interventionelle Studie, die 3.597 Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatator-Gabe < 50 %), assoziierter chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen in der Anamnese aus 739 deutschen Studienzentren einschloss.<sup>19,20</sup> In dieser Studie wurde Roflumilast (500 µg einmal täglich) zusätzlich zu Bronchodilatoren gegeben. Studienziele waren die Dokumentation der Symptombelastung und der Lebensqualität. Die patientenberichtete Lebensqualität wurde mit einem Fragebogen (Clinical COPD Questionnaire, CCQ) bei Studienbeginn (n = 3.273) und nach 3 (n = 1.968) und 6 Monaten (n = 1.861) erfasst (ITT-Population).<sup>19</sup> Die Symptombelastung wurde mit dem COPD-Assessment-Test (CAT) ebenfalls vor Studienbeginn (n = 3.143) sowie nach 3 (n = 1.895) und 6 Monaten (n = 1.791) dokumentiert.<sup>20</sup> Unter Add-on-Therapie mit Roflumilast besserte sich der Gesundheitszustand der Patienten innerhalb eines halben Jahres signifikant um 21,6 % und die Lebensqualität 23,0 %.

Der mittlere CCQ-Score, der vor Beginn der Behandlung mit Roflumilast  $3,7 \pm 1,0$  betrug, sank in der ITT-Population bis zum 3. Monat um  $0,54 \pm 0,8$  und bis Monat 6 um  $0,88 \pm 1,0$ . In der Per-Protokoll-Population (PP) betrug der CCQ-Ausgangsscore  $3,8 \pm 1,0$  (n = 916). Innerhalb von 3 Monaten nahm der Score um  $0,57 \pm 0,74$  (n = 705) und innerhalb von 6 Monaten um  $0,91 \pm 1,0$  (n = 777) ab. Diese mittleren Verbesserungen lagen deutlich über der minimalen klinisch bedeutsamen Differenz von 0,41. Die größten Verbesserungen in den drei CCQ-Subdomänen gab es im Symptom-Score ( $-1,07 \pm 1,06$  [PP]) gefolgt vom Mental-Score ( $-0,84 \pm 1,23$  [PP]) und vom Funktions-Score ( $-0,79 \pm 1,06$  [PP]). Alle Veränderungen von CCQ-Gesamtscore und CCQ-Subdomänen waren statistisch signifikant.

Der mittlere CAT-Score betrug in der ITT-Population zu Studienbeginn  $25,4 \pm 6,9$ , was einer erheblichen Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus entspricht. Bis zum 3. Monat ging der CAT um  $3,7 \pm 5,8$  und bis zum 6. Monat um  $5,8 \pm 7,3$  zurück. In der Per-Protokoll-Population (PP) betrug der Rückgang bei einem Ausgangswert von  $26,4 \pm 6$ , nach 3 Monaten  $4,2 \pm 5,7$  und nach 6 Monaten  $6,4 \pm 7,3$ . Alle Veränderungen waren gegenüber den Ausgangswerten statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und bei Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit stärker ausgeprägt.

## 6. GOLD-Leitlinie

Die GOLD-Leitlinie für die Behandlung der COPD erkennt jetzt explizit an, dass nicht nur das Ausmaß der Lungenfunk-

tionseinschränkung für Verlauf und Prognose von Bedeutung ist.<sup>1</sup> Klassifikation und Management der COPD wandeln sich in der Leitlinie zunehmend zu einer multivarianten Phänotypisierung, bei der Begleiterkrankungen und Risikoabschätzung eine immer größere Rolle spielen.

Die jüngste Aktualisierung Anfang 2013 erkennt die Bedeutung von Roflumilast für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-COPD (Kategorien C und D) an.<sup>1</sup> In diesen Patientengruppen wird die Behandlung mit Roflumilast in Kombination mit einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten oder in Kombination mit einem Muskarinrezeptor-Antagonisten als gleichwertig mit einer Beta-2-Agonisten/Muskarinrezeptor-Antagonisten-Kombination angesehen. Außerdem empfiehlt die GOLD-Leitlinie Roflumilast für die Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen bei Patienten mit chronischer Bronchitis, mit schwerer bis sehr schwerer COPD und/oder mit häufigen Exazerbationen, wenn diese Patienten mit lang wirksamen Bronchodilatoren nicht ausreichend kontrolliert werden können (Evidenzgrad B).

## DISKUSSION

Der erste verfügbare PDE-4-Hemmer, Roflumilast, verbessert signifikant die Lungenfunktion von Patienten mit symptomatischer mittelschwerer bis schwerer COPD, unabhängig von der Begleitmedikation (LABA, LAMA, inhalative Glucocorticoide). Außerdem senkt Roflumilast die Exazerbationsrate symptomatischer COPD-Patienten unabhängig von einer begleitenden LABA-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant. Um pro Jahr eine schwere oder mittelschwere Exazerbation zu verhindern, müssen im statistischen Durchschnitt lediglich 3,2 Patienten mit Roflumilast behandelt werden. Als besonders effektiv erwies sich Roflumilast bei Patienten mit schwerer symptomatischer COPD mit gleichzeitiger chronischer Bronchitis und Exazerbationen. Dieses Krankheitsbild entspricht dem Phänotyp des Blue Bloater.

Eine besondere Bedeutung kommt Roflumilast bei COPD-Patienten mit Begleiterkrankungen zu. Die COPD ist häufig mit einer niedriggradigen systemischen Entzündung assoziiert. Augusti et al. sprechen in diesem Zusammenhang von einem speziellen inflammatorischen COPD-Phänotyp.<sup>2</sup> Bei diesen Patienten sind inflammatorische Biomarker wie z.B. Leukozyten, CRP, Fibrinogen, IL-6, IL-8 und/oder TNFα erhöht. COPD-Patienten mit einer gleichzeitigen Erhöhung von CRP, Fibrinogen und Leukozyten haben ein doppelt bis viermal höheres Risiko für koronare Herzerkrankung, Diabetes und/oder Herzinfarkt als COPD-Patienten mit Normalwerten dieser Parameter.<sup>7</sup> Bei inflammatorischem COPD-Phänotyp ist das Risiko unabhängig vom Lungenbefund höher als bei COPD-Patienten ohne erhöhte Entzündungsmarker.

Die systemische Entzündung stellt somit wahrscheinlich ein wichtiges Bindeglied zwischen COPD und häufigen systemischen COPD-Begleiterkrankungen wie kardiovaskulären

Krankheiten, Diabetes, Osteoporose oder Krebs dar. Bei diesen Erkrankungen werden oft dieselben Entzündungsmarker wie bei COPD nachgewiesen.<sup>21</sup>

Aufgrund seiner antiinflammatorischen Aktivität stellt Roflumilast für Patienten mit schwerer COPD und inflammatorischem Phänotyp eine besonders interessante Option dar. Durch die Hemmung des Enzyms PDE-4 hemmt Roflumilast spezifisch Inflamationsprozesse in sehr unterschiedlichen Zellen wie z.B. Leukozyten, glatten Muskelzellen, Epithelien und/oder Endothelien.

Erste Untersuchungen bestätigen die Erwartung, dass die antiinflammatorischen Effekte von Roflumilast auch positive Effekte auf COPD-Begleiterkrankungen haben können. Die große Analyse kardiovaskulärer Ereignisse in den klinischen Studien mit Roflumilast von White et al., zeigte, dass Roflumilast nicht nur die COPD-Symptomatik bessert und die Exazerbationsrate senkt, sondern gleichzeitig auch das Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu Placebo senkt.<sup>17</sup> Roflumilast war bei Patienten ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zu Studienbeginn mit einem signifikant niedrigeren Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert als Placebo (Hazard Ratio 0,36), bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen gab es einen Trend zugunsten von Roflumilast.

Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes, einer weiteren chronischen Erkrankung, die häufig als Begleiterkrankung bei COPD-Patienten auftritt, hat Roflumilast vorteilhafte Effekte auf die Glucose-Homöostase.<sup>18</sup> In einer 12-wöchigen doppelblinden, randomisierten Studie senkte Roflumilast den HbA<sub>1c</sub> im Vergleich zu Placebo signifikant und reduzierte Nüchtern-glucose- und Fructosamin-Spiegel. Die Verbesserung der diabetischen Kontrolle durch Roflumilast könnte, so die Schlussfolgerung der Autoren, durch eine verbesserte Insulin-Sensitivität bedingt sein.

Die Roflumilast-Effekte auf wichtige COPD-Begleiterkrankungen ergänzen den nachgewiesenen therapeutischen Effekt auf die COPD selbst. Die Bedeutung von Begleiterkrankungen und Phänotyp für Verlauf und Prognose der COPD wurde auch in der letzten Aktualisierung der GOLD-Leitlinie berücksichtigt.<sup>1</sup> Der multivarianten Phänotypisierung von Begleiterkrankungen und Risikoabschätzung kommt eine immer größere Bedeutung zu. Gleichzeitig wird auch die Rolle von Roflumilast als antiinflammatorische Substanz bei COPD-Patienten der Kategorien C und D gestärkt. Die Leitlinie stuft Roflumilast plus LABA oder LAMA als gleichwertig mit LABA/LAMA-Kombinationen an und empfiehlt die Gabe von Roflumilast mit dem Evidenzgrad B bei nicht adäquat kontrollierten Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen.

### Expertenkommentar

von Prof. Dr. W. Petro, MVZ Bad Reichenhall und Schwerpunktpraxis Pneumologie Nürnberg

Langwirkende Beta-2-Mimetika und Anticholinergika als Basistherapeutika der COPD führen über eine Bronchospasmyse zur Entblähung und damit zu verbesserter Atemmechanik. In Folge konnten so Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der COPD-Patienten verbessert werden, auch ließ sich die Exazerbationshäufigkeit als wesentliches klinisches Prognosekriterium des weiteren Verlaufs signifikant senken. Weder die Progression der Krankheit, noch die verminderte Lebenserwartung waren signifikant beeinflussbar.

Neueste Erkenntnisse der Ätiopathogenese der COPD rücken eine niedriggradige systemische Entzündung in den Mittelpunkt der Betrachtung, die bei Patienten mit schwerer bronchitischer Komponente nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten mit schweren klinischen Zeichen der Mukostase und gehäuften Exazerbationen zeigen ganz unabhängig von der Einschränkung der Lungenfunktion eine Vielzahl inflammatorischer Biomarker, die offenbar parallel die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes mellitus verursachen. Erwiesenermaßen führen diese und eine Vielzahl weiterer Komorbiditäten zu einer weiter verschlechterten Prognose dieser Gruppe von COPD-Patienten.

Die bisher vorhandene inhalative Therapie hatte hier keine über die Bronchospasmyse hinausgehende Wirkung. Es lag daher nahe, für die Systemerkrankung COPD eine systemische Form der Behandlung zu entwickeln. Dies gelang mit dem PDE-4-Hemmer Roflumilast. Roflumilast wirkt in oraler Gabe von 500 µg systemisch antiinflammatorisch und senkt die Zahl der Exazerbationen bei Patienten mit schwerer symptomatischer COPD (Schweregrad III und IV nach GOLD, chronische Bronchitis mit massiver Mukostase und Auswurf, gehäuften Exazerbation) signifikant und verbessert die Lungenfunktion, damit die Atemmechanik und somit Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.

Der systemische Ansatz dieser Therapie geht über die Wirkung am pulmonalen System hinaus und zeigt bei entsprechenden Komorbiditäten eine niedrigere Rate von kardiovaskulären Ereignissen, erhöht die Insulinsensitivität und verbessert die Glucose-Homöostase. Somit ist im PDE-4-Hemmer Roflumilast ein geeigneter, systemisch wirkender und oral einzunehmender, pharmakologischer Partner verfügbar, zur sonst alleinigen inhalativen Therapie mit Anticholinergika und Beta-2-Adrenergika. Dies könnte in der Epidemiologie zumindest eines Teils schwererkrankter COPD-Patienten den berühmten „Silberstreif am Horizont“ bedeuten.

## Fazit für die Praxis

- Roflumilast ist der erste zugelassene PDE-4-Hemmer für die systemische Behandlung der COPD.
- Roflumilast wirkt antiinflammatorisch.
- Roflumilast senkt die Zahl der Exazerbationen bei Patienten mit schwerer symptomatischer COPD signifikant und verbessert die Lungenfunktion.
- Roflumilast hat Wirkungen über die Lunge hinaus: Die Behandlung ist mit einer niedrigeren Rate größerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert als unter Placebo.
- Bindeglied zwischen den Erkrankungen ist eine niedriggradige systemische Entzündung, die bei vielen COPD-Patienten nachgewiesen werden kann: COPD-Patienten mit erhöhten inflammatorischen Biomarkern haben unabhängig vom Lungenbefund ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie weitere Erkrankungen.

## Literatur

- 1 The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated February 2013. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- 2 Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7: e37483
- 3 Fachinformation Daxas®, Stand: Dezember 2012
- 4 De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2007; 579: 2035–2039.
- 5 Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
- 6 Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, et al. (2012) Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE* 7(5): e37483. doi:10.1371/journal.pone.0037483.
- 7 Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 982–988
- 8 Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, Schudt C, Tenor H. The preclinical pharmacology of roflumilast--a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 235–256
- 9 Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröcker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 563–571
- 10 Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbröcker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 154–161
- 11 Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröcker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*. 2011; 12: 18.
- 12 Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting  $\beta_2$ -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011; 38: 553–60
- 13 Wedzicha J, Rabe K, Calverley P, Martinez F, Bredenbröcker D, Brose M, Goehring UM. Efficacy of roflumilast in the frequent exacerbation COPD phenotype. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55; P 3355
- 14 Bateman E, Jardim J, Goehring UM, Brose M. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patients. *ERS* 2012, Poster Presentation P2109
- 15 Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703
- 16 Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956–962
- 17 White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbröcker D, Goehring UM, Zhu H, Lakkis H, Mosberg H, Rowe P, Rabe KF. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2013 Online first
- 18 Wouters EF, Bredenbröcker D, Teichmann P, Brose M, Rabe KF, Fabbri LM, Göke B. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1720–1725
- 19 Kardos P, Bethke TD, Vogelmeier C. Improvement in quality of life (QoL) in COPDc patients treated with roflumilast as assessed by the clinical COPD questionnaire (CCQ). *Pneumologie* 2013; 67–P359
- 20 Kardos P, Bethke TD, Vogelmeier C. Symptom assessment by means of the COPD-Assessment Test (CAT) in patients treated with roflumilast – a 6 month non-interventional study. *Pneumologie* 2013; 67–P407
- 21 Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463–469