

Neue GOLD-Leitlinie

Einsatz von Roflumilast bei COPD ab Stadium III mit zwei oder mehr Exazerbationen

Wiesbaden, 17.11. 2011 – COPD ist weiterhin ein Feld mit grossem medizinischen Handlungsbedarf. Es handelt sich hierbei um eine fortschreitende und irreversible Lungenerkrankung, die mit Atemnot einhergeht. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch anfallartig auftretende Verschlechterungen des Gesundheitszustands. Der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge, leiden weltweit 80 Millionen Menschen unter mittlerer bis schwerer COPD. Mehr als 3 Millionen Menschen starben 2005 an COPD. Umgerechnet war diese Erkrankung somit für 5 Prozent der weltweiten Todesfälle verantwortlich. Prognosen der WHO zufolge könnte innerhalb der nächsten 10 Jahre die Anzahl der durch COPD verursachten Todesfälle um mehr als 30 Prozent ansteigen, falls keine Umsetzung der dringenden Maßnahmen zur Verringerung der Krankheitsursachen, dabei insbesondere des Rauchens, erfolgt.

Mit den neuen Leitlinien der GOLD („Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“) zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung COPD entwickelt sich das Management dieser Erkrankung immer stärker von einer unidimensionalen Stratifizierung durch „Schweregrade“ zu einer „multivariaten Phänotypsierung“.¹ Dies berichteten Prof. Claus Vogelmeier, Marburg, und Prof. Helgo Magnussen, Großhansdorf, im Rahmen eines Pressegesprächs von Nycomed, einem Unternehmen der Takeda-Gruppe und MSD unmittelbar im Vorfeld des 8. Pneumo-Updates in Wiesbaden. Die eindimensionale Stratifizierung nach FEV₁ sei nicht mehr ausreichend, so Vogelmeier, und auch die „Stimme des Patienten“ werde noch zu wenig gehört. In den neuen Leitlinien werde zudem die Rolle von Komorbiditäten bei der COPD erstmals berücksichtigt.²

Die COPD wird inzwischen charakterisiert als Erkrankung mit einer abnormalen inflammatorischen Antwort auf Noxen innerhalb der Atemluft. Exazerbationen und Komorbiditäten tragen dabei zur individuellen Schwere der Erkrankung bei. Eine klinische Differentialdiagnose sollte nach dem neuen Verständnis bei allen Patienten erfolgen, die sich entweder mit Dyspnoe vorstellen, und/oder chronischen Husten oder Auswurf haben und/oder in der Vergangenheit Risikofaktoren wie beispielsweise Zigarettenrauch ausgesetzt waren. Ziel ist es anschließend festzustellen, wie stark die Atmung eingeschränkt ist und wie das zukünftige Risiko für Ereignisse wie beispielsweise Exazerbationen oder Krankenhauseinweisungen eingeschätzt wird.

Therapieempfehlung wird mehrdimensional

Für die Risikoeinschätzung werden gemäß der neuen Leitlinien zunächst die bereits vorhandenen Stadien I-IV der bisherigen GOLD-Klassifikation unter Berücksichtigung des Obstruktionsgrades eingesetzt. Darüber hinaus spielen nun die klinischen Symptome der Patienten eine Rolle, die laut Vogelmeier vor allem durch den COPD Assessment Test (CAT) evaluiert werden können. Ein weiteres Kriterium ergibt sich durch die Historie von Exazerbationen. Patienten mit zwei oder mehr Exazerbationen gehören zum Hochrisikokollektiv. Zu beachten ist, dass mehr als ein Drittel der Patienten mit einer akuten Exazerbation nicht sofort zum Arzt gehen, wie die internationale Erhebung bei Ärzten und Patienten im Report „Hidden Depths“ gezeigt hat – und das, obwohl diese von den Betroffenen als sehr belastend erlebt wird. „Eine Exazerbation ist der Herzinfarkt des COPD-Patienten“, betonte Prof. Vogelmeier. Die Mortalität zwölf Monate nach einer stationären Aufnahme aufgrund einer COPD-Exazerbation ist höher als die Mortalitätsrate wegen eines akuten Herzinfarkts im gleichen Zeitraum.³ Zudem bedeuten Exazerbationen eine starke Belastung für Patienten, die Wiederherstellung der Lebensqualität kann viele Monate in Anspruch nehmen.⁴

Therapie der COPD gemäß aktualisierter GOLD-Leitlinie

Im Rahmen einer Therapie sollten Patienten zunächst alle vorhandenen Noxen meiden, dazu gehört in vielen Fällen eine gezielte Raucherentwöhnung. Alle Patienten sollten zudem möglichst gegen Grippe und Pneumokokken geimpft und körperlich aktiv sein. Speziell nach schweren Exazerbationen wird eine pneumologische Rehabilitationsmaßnahme empfohlen.

Auf Grundlage der mehrdimensionalen Risikobeurteilung können Patienten in 4 Klassen eingeteilt werden. „Dieses neue Verständnis trägt verstärkt auch den unterschiedlichen Phänotypen von COPD-Patienten Rechnung – etwa den Häufig-Exazerbierern“, erläuterte Professor Magnussen. Dieser Phänotyp profitiert besonders vom selektiven Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE4) Roflumilast (Daxas®): So konnte in klinischen Studien die Zahl an Exazerbationen signifikant gesenkt werden, nämlich um 21 Prozent bei gleichzeitiger Gabe eines langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA). Die Number Needed to Treat (NNT) zur Vermeidung einer Exazerbation pro Jahr betrug in dieser Gruppe lediglich 3,1.⁵ Der PDE4-Hemmer konnte die Rate insbesondere bei Patienten verringern, die häufig an Exazerbationen leiden.⁶ Die neue GOLD-Leitlinie empfiehlt Roflumilast daher bei COPD-Patienten ab Stadium III mit zwei oder mehr Exazerbationen in der Vergangenheit ergänzend zur Basistherapie.

Studien legen ausserdem nahe, dass die gezielte Bekämpfung der COPD-spezifischen Entzündung mit

Roflumilast auch positive Effekte auf Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes haben kann.^{7,8} Es ist der bisher einzige Wirkstoff, der gezielt die COPD-spezifische Entzündung hemmt, die vor allem durch das Einströmen von Neutrophilen in die Atemwege charakterisiert ist.⁹

Roflumilast als Langzeittherapie

Die systemische antiinflammatorische Wirkung ist auch der Grund, weshalb es mehrere Wochen dauern kann, bis ein spürbarer Therapieeffekt auftritt.¹⁰ „Roflumilast ist kein schnell wirksamer Bronchodilatator“, stellte Prof. Magnussen klar. Signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion wurden in klinischen Studien meist nach mehrwöchiger Behandlung beobachtet und hielten über die gesamte Studiendauer an. Gleichzeitig trat die Mehrzahl der unerwünschten Begleiterscheinungen vor allem in den ersten Wochen der Behandlung auf, verschwanden meist aber mit zunehmender Therapiedauer. Dem Arzt-Patienten-Gespräch kommt deshalb insbesondere in den ersten Wochen der Therapie eine besondere Bedeutung zu. Außerdem sollten Patienten möglichst bereits im Erstgespräch über den langfristigen Nutzen einer Therapie mit Roflumilast informiert werden.

Allgemein wurde der Wirkstoff in Studien mit über 12.000 Patienten gut vertragen. Nebenwirkungen traten bei 16 Prozent der Studienteilnehmer auf. Die häufigsten waren Durchfall (5,9 Prozent), Gewichtsverlust (3,4 Prozent), Übelkeit (2,9 Prozent), Bauchschmerzen (1,9 Prozent) und Kopfschmerzen (1,7 Prozent), die leicht bis mäßig stark ausgeprägt waren. In klinischen Studien kam es bei einigen der mit Roflumilast behandelten Patienten zudem zu einer Gewichtsabnahme,¹¹ die aber hauptsächlich auf einer Abnahme der Körperfettmasse basierte.¹² In den meisten Fällen klangen diese Begleiterscheinung im weiteren Verlauf der Therapie ab und war zudem reversibel nach Absetzen.¹¹

„Wir erreichen mit Roflumilast eine Prävention von Exazerbationen, wir verbessern die Lungenfunktion der Patienten durch den anti-entzündlichen Effekt und es konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff sehr gut mit der zur bisher verfügbaren Therapie mit Bronchodilatoren und Kortikosteroiden angewendet werden kann und einen darüber hinausgehenden Therapieerfolg bringt“, resümierte Prof. Magnussen.

Zusammenfassung:

Roflumilast wirkt als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse zielgerichtet gegen die Entzündung, die der COPD zugrunde liegt. Davon profitieren Patienten vor allem durch eine signifikant verringerte Rate an akuten Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen. Durch deren Vermeidung kann das Mortalitätsrisiko der COPD-Patienten verringert werden, da es nach schwergradigen Exazerbationen sogar höher liegt als bei Patienten nach einem Herzinfarkt. Als Nebeneffekt der ursächlichen Kontrolle einer Entzündung erreicht Roflumilast zudem eine Verbesserung der Lungenfunktion der Patienten.

Mit Roflumilast ist es erstmals gelungen, an der COPD-spezifischen Entzündung anzusetzen, die vor allem durch das Einströmen von Neutrophilen in die Bronchialzellen entsteht. Durch die hochselektive Hemmung von PDE-4 wird der Abbau von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) vermindert; das Enzym PDE-4 spielt eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion und reguliert u. a. die Aktivität der Entzündungs- und Immunzellen, der glatten Muskelzellen und der Nervenzellen in der Lunge.

Referenzen

- 1 Croxton TL et al. Am. J. Respir Crit Care Med 2003; 167:1142-1149.
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Draft 2011. www.goldcopd.org.
- 3 Halpin D, 2008, COPD; 53: 187–200.
- 4 Seemungal TA et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1608-1613.
- 5 Bateman ED et al. Eur Respir J 2011; 38: 553-560.
- 6 Wedzicha JA et al. ERS 2011, P3355.
- 7 Wouters EFM et al. Am J Respir Crit Care Med 2010 181: A4471.
- 8 White W et al., Am J Respir Crit Care Med; 2011 183: A3092.
- 9 Grootendorst DC et al., Thorax 2007;62:1081–1087.
- 10 Fachinformation Daxas[®], Stand Mai 2011.
- 11 Calverley MA et al., Lancet 2009;374:685–94.
- 12 Wouters EFM et al. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:A4473.

Quelle:

Pressegespräch „Die Zukunft wird fortgeschrieben: Der Einsatz von Roflumilast bei der COPD ab Stadium III“. Wiesbaden, 17. November 2011 – Veranstalter: Nycomed GmbH, ein Unternehmen der Takeda-Gruppe, MSD Sharp & Dohme GmbH, München.