

Jahrgang 34

Nummer 4/2012

Roflumilast (UP. Masche) 13

Roflumilast ist zur oralen Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit zugelassen. Es handelt sich um einen selektiven Hemmer des Typs 4 der Phosphodiesterase und wirkt somit spezifischer als die Xanthine. Die mit dem Mittel erreichbare Verbesserung der Erstsekundenkapazität ist jedoch bescheiden.

Bilastin (UP. Masche) 15

Ein neues Antihistaminikum, das bei allergischer Rhinitis und Urtikaria ähnlich wie andere sogen. nicht-selektierende Antihistaminika – z.B. Cetirizin – die Symptome lindert. Es unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen Substanzen dieser Gruppe.

Synopsis

Roflumilast

UP. Masche

Roflumilast (Daxas[®]) wird zur oralen Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Roflumilast ist ein selektiver und kompetitiver Hemmer des Phosphodiesterase-Typs 4 (PDE-4). Dieses Enzym, das die Umwandlung von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) zum inaktiven Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) katalysiert, kommt in Entzündungszellen und in Zellen des Lungengewebes (Bronchialepithelien, Fibroblasten und glatten Muskelzellen) vor. Durch die Roflumilast-induzierte PDE-4-Hemmung steigt die intrazelluläre Konzentration von cAMP, was die Entzündungs- und anderen Prozesse günstig zu beeinflussen scheint, die sich bei der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) abspielen. Roflumilast hat keinen direkten bronchodilatierenden Effekt. Der Wirkmechanismus von Roflumilast ähnelt demjenigen von *Theophyllin* (Unifyl[®] u.a.), das aber weniger spezifisch auch andere Phosphodiesterasen hemmt.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Roflumilast dauert es 1 Stunde, bis der Plasmaspitzen Spiegel erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 80%. Der Hauptabbauweg von Roflumilast besteht in einer CYP3A4- und CYP1A2-vermittelten Oxidation, bei der Roflumilast-N-Oxid entsteht. Dieser Metabolit ist ebenfalls pharmakologisch aktiv und trägt massgeblich zur Wirkung bei, da er ein deutlich höheres Konzentrations-Zeit-Produkt erreicht als die Muttersubstanz. Roflumilast-N-Oxid wird vor allem über CYP3A4 dealkyliert und

danach glukuronidiert. Die endgültige Ausscheidung findet zu 70% über die Nieren statt. Die Halbwertszeiten von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid betragen im Median 17 bzw. 30 Stunden. Die «Gesamt-PDE-4-Hemmung» (einem auf einer mathematischen Formel beruhenden Konzept, mit dem im Prinzip die Totalexposition gegenüber Roflumilast *plus* Roflumilast-N-Oxid ausgedrückt wird) steigt bei leicht- bis mittelgradiger Leberinsuffizienz um 20 bis 90%; auch bei älteren Personen und bei Frauen nimmt diese «Gesamt-PDE-4-Hemmung» etwas zu, während sie bei Rauchern und Raucherinnen leicht erniedrigt ist.^{2,3}

Klinische Studien

In mehreren Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Roflumilast bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit geprüft. Davon sind sechs – alles doppelblinde Placebovergleiche – in vollständiger Form publiziert. Sie befassten sich mit Patienten und Patientinnen im Alter von über 40 Jahren mit einer auf einem Nikotinabusus beruhenden, mittel- bis schwerstgradigen chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit, was gemäss Einteilung der «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD) den Stadien II bis IV zuzurechnen ist. In allen Studien wurde Roflumilast einmal täglich verabreicht. Als Notfallmedikament war jeweils ein kurzwirkendes Betamimetikum erlaubt. Was die Verwendung von anderen inhalativen Medikamenten betraf, war in jedem Studienprotokoll etwas anders formuliert: mehrheitlich liess sich zusätzlich ein kurzwirkendes Anticholinergikum verwenden, zum Teil waren auch langwirkende Betamimetika oder Steroide zugelassen.

In einer *Dosisfindungsstudie* mit 1411 Personen wurde Roflumilast in zwei Dosierungen (250 oder 500 mcg/Tag) geprüft. Nach 24 Wochen wurde die Erstsekundenkapazität (FEV₁) nach Bronchodilatation ermittelt: gegenüber Placebo betrug die Differenz mit der niedrigeren Roflumilast-Dosis +74 ml, mit der höheren +97 ml. Auch die Lebensqualität wurde beurteilt, und zwar anhand des «St. George's Respiratory Questionnaire», einem Fragebogen, mit dem auf ei-