

Phosphodiesterase(PDE)-Inhibitoren

Inhalative PDE-Hemmer bald Add-on bei COPD?

Originalie

Singh D, Lea S, Mathioudakis AG. Inhaled Phosphodiesterase Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs*. 2021;81(16):1821-30

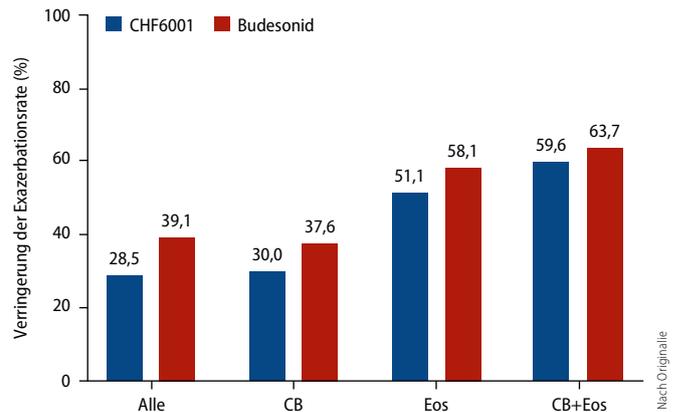
birgt aber therapielimitierende systemische Nebenwirkungen. Aktuell befinden sich rein topisch wirksame PDE-Hemmer in klinischen Studien, die bei guter Verträglichkeit die inhalative Dauertherapie der COPD ergänzen könnten.

Methoden: Zunächst wird in der Arbeit das Wirkprofil der PDE-Hemmer auf zellulärer Ebene dargestellt. Dann werden die klinischen Studienergebnisse von Roflumilast sowie der neuen inhalativen Substanzen CHF6001 (selektiver PDE-4-Hemmer) und Ensifentrine (nicht selektiver PDE-3- und PDE-4-Hemmer) verglichen und deren klinisches Potenzial bewertet.

Ergebnisse: PDE-4-Hemmer bewirken einen Anstieg von intrazellulärem cAMP, was entzündliche Mechanismen, besonders Zytokinsekretion, Zellproliferation und Chemotaxis, abschwächt. Der klinische Einsatz erfolgt bisher in der Exazerbationsprophylaxe bei COPD, wobei Patienten mit pathophysiologisch dominanter chronischer Bronchitis, Eosinophilie und rezidivierenden Exazerbationen in der Anamnese am meisten profitieren (►Abb. 1). Dies gilt für die orale und inhalative Applikation. Die CHF6001-Konzentration im Sputum war aber deutlich höher als im Plasma, was eine hohe Lungendeposition und – bei gleichwer-

Fragestellung: Welches therapeutische Potenzial bieten inhalative Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren bei COPD?

Hintergrund: Der orale PDE-4-Hemmer Roflumilast ist etabliert in der Exazerbationsprophylaxe bei COPD,



1 Effekte auf die Exazerbationsrate. Es profitieren v. a. COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis (CB) und Eosinophilie (Eos).

tigem Therapieeffekt – eine niedrige systemische Resorption anzeigt. CHF6001 birgt daher ein reduziertes Risiko für systemische Nebenwirkungen. Aufgrund ihres Einflusses auf die T2-Zellimmunantwort könnten PDE-4-Hemmer auch bei allergischem eosinophilem Asthma eingesetzt werden, Studien hierzu laufen [1]. Ensifentrine mit prädominanter PDE-3-Selektivität wirkt v. a. bronchodilatatorisch und somit symptomkontrollierend, besonders additiv zu bestehender LAMA/LABA-Dauertherapie.

Schlussfolgerung: Inhalative PDE-Hemmer sind somit gut verträglich und wirksam sowie je nach Substanz v. a. zur Exazerbationsprophylaxe (CHF6001) oder als Bronchodilatator (Ensifentrine) geeignet.

– Kommentar von Caroline Hackl

Topische Therapie sinnvoll, um unerwünschte Effekte zu reduzieren

Therapieziele bei COPD sind die Symptomreduktion und das Vermeiden von Exazerbationen. Die leitliniengerechte Therapie besteht derzeit aus einer inhalativen anti-obstruktiven LABA-LAMA-Kombination als symptomorientiertem Standard, je nach Exazerbationsrisiko ergänzt durch ICS. Roflumilast als PDE-4-Inhibitor wird hier unterstützend eingesetzt, hat aber systemische Nebeneffekte, v. a. gastrointestinale (Diarrhoe, Übelkeit, Gewichtsverlust), aber auch psychopathologische (Depression, Suizidalität, Insomnie). Diese bedingen regelmäßig Therapieabbrüche. CHF6001 als neuer inhalativer PDE-4-Hemmer könnte v. a. bei eosinophiler COPD mit hohem Exazerbationsrisiko eine wertvolle Ergänzung zu ICS sein. Die Hospitalisierungsrate wird gesenkt, ohne das Risiko unerwünschter Systemeffekte zu steigern. Mit Ensifentrine befindet sich ein weiteres Broncholytikum in frühen klinischen Studien, wovon COPD-Patienten unselektiv als Ergänzung zu LAMA/LABA profitieren könnten. Etwaige

kardiale Nebeneffekte sind abzuwägen, bisher aber nicht dokumentiert. Fazit: Inhalativa als topische Therapie bei COPD sind erstrebenswert und PDE-Hemmer als Kombipartner mehr als denkbar. Im Sinne einer personalisierten Therapie könnten Eosinophile als Biomarker für das Ansprechen genutzt werden.



Caroline Hackl

Medizinische Klinik und Poliklinik V
LMU Klinikum
Marchioninstr. 15
81377 München
C.Hackl@med.uni-muenchen.de