

Daxas (roflumilast):

Ny gammal farmakologisk princip för behandling av KOL

En ny selektiv PDE-hämmare

Det finns 11 olika isoenzymer av fosfodiesteras (PDE). De hämmar nedbrytning av cykliskt AMP (cAMP) eller cykliskt GMP (cGMP), eller båda. Varje isoenzym kan ha flera olika varianter.

Teofyllin och koffein är oselektiva och relativt svaga hämmare av PDE, men de är även adenosin-receptorantagonister. Dipyridamol hämmar PDE som bryter ned cGMP, men är bara en svag hämmare av isoenzymer som bryter ned cAMP. Dipyridamol har även andra farmakologiska effekter.

Selektiva PDE-hämmare som används kliniskt:

Isoenzym	Substrat	Hämmare
PDE3	cAMP (även cGMP)	Milrinon (Corotrop) Cilostazol (Pletal)
PDE4	cAMP	Roflumilast (Daxas)
PDE5	cGMP	Sildenafil (Viagra), m fl

Roflumilast hämmar PDE4. Det leder till ökade nivåer av cykliskt AMP i inflammatoriska celler, glatt muskulatur i luftvägarna och lungornas blodkärl, endotel, luftvägsepitel och fibroblaster, men också i CNS. Detta resulterar i antiinflammatorisk och bronkvidgande effekt, och en del annat.

Bättre än placebo som tillägg till bronkdilaterare

I två placebo-kontrollerade 52-veckorsstudier inkluderades patienter med KOL-diagnos sedan minst 12 månader. De skulle ha tecken på kronisk bronkit, och minst en dokumenterad exacerbation under det föregående året. FEV1 efter bronk-dilatation skulle vara $\leq 50\%$ av beräknat värde, och FEV1/FVC $\leq 70\%$. De fick ha pågående behandling med kort- eller långverkande betareceptoragonister eller kortverkande antikolinergika, men inte glukokortikoider, långverkande antikolinergika, teofyllin, leukotrien-antagonister eller lipoxygenas-hämmare. Primära utfallsmått var förändring i FEV1 (före bronkdilatation) och antal exacerbationer/år.

1537 patienter fick roflumilast, 1554 fick placebo. Medelvärde för FEV1 vid studiens start var cirka 1000 ml i båda grupperna.

Vid poolning av de två studierna fann man att FEV1 före bronkdilatation ökade med i genomsnitt 40 ml i roflumilastgruppen, men minskade med 9 ml i placebogruppen (skillnad 48 ml; 95% CI 35 till 62). Det anses som en ganska liten effekt. Frekvensen av exacerbationer blev cirka 17% lägre i roflumilastgruppen (1,14 mot 1,37 per patient och år).

I två liknande studier utan inklusionskrav på kronisk bronkit sågs samma grad av effekt på FEV1, men ingen signifikant effekt på exacerbationerna. I två 24-veckorsstudier där patienterna tilläts ta salmeterol respektive tiotropium sågs förbättring av FEV1.

Biverkningar:

Vanliga biverkningar:

- Viktminskning 10,1% (placebo 2,8%)
- Diarré 8,4% (placebo 3,2%)
- Illamående 4,0% (placebo 1,9%)
- Huvudvärk 3,3% (placebo 1,6%)
- Psykiatriska biverkningar 6,3% (placebo 3,6%). Det noterades 5 suicid/suicidförsök i gruppen som fick roflumilast, men inga i placebogruppen.

Interaktioner

Roflumilast metaboliseras via CYP1A2 och CYP3A4. Se upp med enzymhämmare, t ex ciprofloxacin, erytromycin, klaritromycin och systemiska antimykotika! Risk för minskad effekt vid kombination med rifampicin, karbamazepin eller Johannesört. Var försiktig med att kombinera med andra PDE-hämmare, särskilt PDE3-hämmare, eftersom det kan leda till synergistisk effekt och öka biverkningarna.

Oklar plats i KOL-trappan

Det finns ännu inga studier som direkt jämför roflumilast med långverkande antikolinergika (t ex Spiriva) eller med kortikosteroider för inhalation.

Pris

Tabl Daxas 500 µg, för 90 dagar, kostar 1304,50 kr, dvs ca 60 kr mer än Spiriva. Subventioneras endast för patienter med svår KOL med upprepade exacerbationer och om inhalationssteroid ej är lämplig.

Skrivet av Ellen Vinge, avstämt med Kjell Johansson, ordf i Terapigruppen för Astma-KOL.