



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Roflumilast: revisión clínica de una nueva opción para el tratamiento de la inflamación en la EPOC

Comentario a la ponencia realizada por el Dr. Fernando J. Martínez. University of Michigan Health System. Estados Unidos.

### Efecto antiinflamatorio

La primera cuestión a plantear es si roflumilast produce efectos antiinflamatorios en pacientes con EPOC. A este respecto, cabe citar los resultados de un estudio de diseño cruzado, doble ciego, con distribución aleatoria, controlado con placebo, de 12 semanas, que se llevó a cabo en pacientes de 45-75 años de edad, con EPOC de un tiempo de evolución  $\geq 12$  meses y que, en la situación basal, presentaban una relación FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador  $\leq 70\%$  y un FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador del 35-75%. Tras un período de preinclusión de 2 semanas con placebo, los pacientes fueron tratados con roflumilast 500  $\mu\text{g}$  una vez al día o con placebo durante 4 semanas, tras lo cual se cruzaron los tratamientos durante otras 4 semanas, con un período de lavado farmacológico intermedio con placebo de 4-6 semanas. Los resultados del estudio pusieron de manifiesto que roflumilast reduce significativamente el número total de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos) ( $p = 0,0023$ ) y específicamente el de neutrófilos ( $p = 0,0017$ ) y el de eosinófilos ( $p = 0,0005$ ) en esputo, en comparación con placebo<sup>1</sup>. Esto pone de manifiesto que efectivamente hay un efecto antiinflamatorio de roflumilast en los pacientes con EPOC.

### Efectos clínicos

#### Estudios clínicos iniciales

En cualquier caso, lo importante es comprobar el efecto clínico que se observa a través de esta acción antiinflamatoria. De los primeros estudios con roflumilast, en los que se incluyeron un buen número de pacientes, comentaremos aquí solamente los estudios RATIO<sup>2</sup> y OPUS, de un año de duración y con idéntico diseño. Ambos son estudios doble ciego en los que, tras un período basal de 4 semanas con placebo, se asignó a los pacientes a roflumilast a dosis de 500  $\mu\text{g}$  una vez al día o placebo durante 52 semanas, con un seguimiento adicional de 30 días tras el final del estudio. Se incluyó en ellos a pacientes de edad  $\geq 40$  años, con una EPOC de un tiempo de evolución  $\geq 12$  meses, y que, en la situación basal, presentaban una relación FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador  $\geq 70\%$  y un FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador del  $\leq 50\%$  del valor predicho; tenían antecedentes de tabaquismo ( $> 10$  paquetes-año) y eran fumadores actuales o exfumadores. Por lo que respecta a los demás tratamientos, los pacientes debían tener un tratamiento estable de la EPOC en las 4 semanas previas. Durante el estudio, los pacientes pudieron utilizar salbutamol según sus necesidades, así como un corticoide inhalado (ICS) o un anticolinérgico de acción corta (SAMA), siempre y cuando el paciente los estuviera tomando ya en la situación basal y no se modificara la dosis. Este man-

tenimiento del tratamiento con ICS es importante porque, como se verá más adelante, ha permitido la realización de un subanálisis en el que se ha comprobado la acción aditiva de roflumilast sobre este tipo de tratamiento<sup>3</sup>.

En todos los estudios clínicos de roflumilast se ha observado que roflumilast mejora la función pulmonar. Así, en la valoración del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador en estos estudios iniciales se observó un aumento de unos 40-50 ml con roflumilast 500  $\mu\text{g}$  en comparación con placebo en la evaluación efectuada a las 52 semanas<sup>2,3</sup>. Aunque en el análisis individual de cada uno de estos estudios el efecto sobre la tasa de exacerbaciones moderadas/graves no fue significativo, su análisis conjunto sí detectó diferencias significativas en esta variable<sup>3</sup>. Además, un análisis de subgrupos de esta evaluación conjunta mostró que la reducción en exacerbaciones fue todavía más pronunciada en el fenotipo de pacientes con bronquitis crónica asociada (presencia de tos y expectoración)<sup>3</sup>. Este hallazgo planteó la hipótesis de que esta población podría beneficiarse especialmente del efecto del fármaco.

#### Estudios clínicos posteriores

Los últimos estudios, englobados dentro del denominado "Programa Ampliado" de roflumilast y publicados recientemente en Lancet, han confirmado la hipótesis mencionada, además de demostrar el efecto aditivo de roflumilast añadido a fármacos broncodilatadores. Se trata de dos estudios de un año y otros dos de seis meses de seguimiento. Los estudios de 1 año fueron ensayos controlados con placebo (M2-124 y M2-125) para valorar la reducción de las exacerbaciones agudas en pacientes graves/muy graves<sup>4</sup>. En los estudios de 6 meses (M2-127 y M2-128) se evaluó el tratamiento conjunto con un broncodilatador, y se utilizó salmeterol en el M2-127 y tiotropio en el M2-128, en pacientes con una EPOC moderada a grave<sup>5</sup>. A continuación se revisan las características y resultados más relevantes de estos estudios.

#### Roflumilast en estudios pivotaes de 1 año de seguimiento

##### Diseño de los estudios

Los estudios de 1 año fueron ensayos multinacionales, de grupos paralelos, doble ciego, controlados con placebo y de distribución aleatoria, en los que se utilizó un período de preinclusión inicial ciego simple de 4 semanas, tras el cual se aleatorizó a los pacientes a un tratamiento con roflumilast 500  $\mu\text{g}$  una vez al día o placebo durante 52 semanas, con un seguimiento de otras 2 semanas tras el fin del

estudio. Durante el estudio se autorizó el uso concomitante de agonistas  $\beta$  de acción prolongada (LABA) o anticolinérgicos de acción corta. En estos estudios el objetivo fue alcanzar una distribución equilibrada de pacientes que continuaran en tratamiento con LABA y, así, realizar el análisis pre-especificado sobre el efecto de roflumilast o placebo en este subgrupo.

Uno de los aspectos más importantes de estos estudios era el de la población de pacientes incluidos. Los criterios de inclusión exigían que se tratara de pacientes de edad  $> 40$  años, con un diagnóstico de EPOC asociada a bronquitis crónica. Debían tener una relación  $FEV_1/FVC$  posbroncodilatador  $\geq 70\%$  y un  $FEV_1$  posbroncodilatador  $\leq 50\%$  del valor predicho, y haber presentado al menos una exacerbación moderada o grave documentada en el año anterior a la inclusión en el estudio. Por lo que respecta al tabaquismo, se trataba de fumadores actuales o pacientes con antecedentes de tabaquismo  $> 20$  paquetes-años.

En el conjunto de los estudios M2-124 y M2-125 se analizó a un total de 3.091 pacientes en la población por intención de tratar, de una media de edad de 64 años, con aproximadamente tres cuartas partes de varones y un 41 % de fumadores actuales. En la situación basal, el valor medio del  $FEV_1$  posbroncodilatador fue del 36%, con una relación  $FEV_1/FVC$  del 42%, y un  $FEV_1$  pre-broncodilatador del 33%. La proporción de pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave era del 9%, 61% y 30% en el grupo de roflumilast y del 8%, 64% y 28% en el grupo placebo.

Por lo que respecta al tratamiento concomitante, tal como se esperaba por el diseño del estudio, utilizaban LABA el 49% de los pacientes tratados con roflumilast y el 51% de los tratados con placebo, mientras que el uso de SAMA era del 35% y 37% respectivamente. El tratamiento previo con ICS fue del 42% en ambos grupos.

### Eficacia

Al igual que se ha observado en todos los estudios de roflumilast, en este grupo de pacientes con una gravedad elevada de la EPOC, este fármaco mejoró la función pulmonar. El cambio del  $FEV_1$  pre-broncodilatador fue de  $+40$  ml con roflumilast frente a  $-9$  ml con placebo (diferencia de 48 [IC, 35, 62] ml,  $p < 0,0001$ )<sup>4</sup>. El cambio del  $FEV_1$  posbroncodilatador fue de  $+50$  ml con el fármaco frente a  $-4$  ml con placebo (diferencia de 55 [41, 69] ml,  $p < 0,0001$ ). Pero lo que tiene mayor importancia es el resultado obtenido en el número de exacerbaciones agudas (moderadas o graves) por paciente y año, que fue de 1,14 con roflumilast frente a 1,37 con placebo, con una reducción del 17% (RR 0,83 [0,75, 0,92],  $p = 0,0003$ ) en este grupo de pacientes con EPOC del fenotipo específico de bronquitis crónica<sup>4</sup>.

El análisis de los resultados de reducción de las exacerbaciones en función del uso o no de LABA puso de manifiesto que, en los pacientes que utilizaron LABA, hubo una media anual de 1,23 exacerbaciones con roflumilast frente a 1,55 con placebo, con una reducción del 20,7% ( $p = 0,0011$ ), mientras que en los que no usaron LABA, la media fue de 1,00 con roflumilast frente a 1,17 con placebo, con una reducción del 14,6% ( $p = 0,0387$ )<sup>6</sup>. Así pues, en los pacientes que utilizaron LABA hubo más exacerbaciones posiblemente debido a su mayor nivel de síntomas basal, pero también una mayor reducción de éstas con roflumilast en comparación con placebo. En consecuencia, estos resultados apoyan la utilidad del fármaco como terapia aditiva a un LABA.

### Tolerabilidad y seguridad

Por lo que respecta a la tolerabilidad y seguridad, en una población total de 3.092 pacientes (roflumilast  $n = 1.547$ ; placebo  $n = 1.545$ ), el número de pacientes que presentaron eventos adversos fue similar al observado con placebo (1.040 [67%] frente a 963 [62%]) y lo mismo ocurrió con los eventos adversos graves (301 [19%] frente a 336 [22%]) y las muertes durante el estudio (42 [2,7%] frente a 42 [2,7%]). Sin

embargo, los abandonos del estudio fueron algo más frecuentes con roflumilast (219 [14%] frente a 177 [11%]), y la diferencia se debió a los que se producían durante las primeras 12 semanas (123 [8%] frente a 46 [3%]), mientras que en el periodo posterior hubo el mismo número de abandonos en ambos grupos (139 [9%])<sup>4</sup>.

En cuanto a los eventos adversos, con independencia de la evaluación de causalidad realizada por el investigador, los que tuvieron una incidencia  $\geq 2,5\%$  y una mayor incidencia en el grupo de roflumilast respecto a la observada con placebo fueron: diarrea (8% frente a 3% en el M2-124 y 9% frente a 3% en el M2-125), pérdida de peso (12% frente a 3% y 8% frente a 3%, respectivamente), náuseas (5% frente a 2% y 3% frente a 2%, respectivamente) y disminución del apetito (3% frente a  $< 1\%$  y 2% frente a  $< 1\%$ , respectivamente)<sup>4</sup>.

### Pérdida de peso

En el conjunto de los dos estudios, mientras que la media de peso corporal se mantuvo relativamente constante con placebo, en el grupo de roflumilast hubo una disminución progresiva durante los 6 primeros meses, que se estabilizó a partir de entonces. Al llegar a las 52 semanas, la diferencia entre el cambio de peso medio de los dos grupos de tratamiento era de una reducción de 2,17 kg en el grupo de roflumilast ( $p < 0,0001$ )<sup>4</sup>.

El mecanismo de esta pérdida de peso no se conoce aún. Es posible que esté relacionado, en parte, con algunos de estos eventos adversos de diarrea, náuseas, dolor de cabeza y vómitos. Para analizar esta posibilidad, se examinó por separado el cambio de peso en los pacientes que presentaron al menos uno de esos eventos adversos y en los que no los presentaron. En los primeros hubo una reducción media de peso de 2,6 kg con roflumilast frente a un aumento mínimo de 0,1 kg con placebo; pero en los pacientes sin esos síntomas hubo también una reducción del peso de 2,0 kg con roflumilast frente a un aumento mínimo de 0,1 kg con placebo. Así pues, los eventos adversos citados no son el mecanismo que explique la totalidad del efecto sobre el peso. En otro análisis, se examinó por separado a los subgrupos de pacientes de bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad, definidos en función del índice de masa corporal (IMC). En el subgrupo de bajo peso, los pacientes tratados con placebo presentaron un aumento de peso notable; en los demás grupos, el efecto de placebo sobre el peso fue mínimo. En cambio, roflumilast produjo una reducción de peso máxima en los pacientes obesos, seguida de la de los pacientes sobrepeso, los de peso normal y los de bajo peso, con diferencias entre cada uno de estos subgrupos. La diferencia observada entre roflumilast y placebo en cuanto al cambio del peso fue de 3,11, 2,09, 1,76 y 2,01 kg, respectivamente, en esos cuatro subgrupos de IMC. Conviene señalar que, en algunos pacientes con obesidad o sobrepeso, una cierta reducción del peso corporal no es desfavorable y puede ser beneficiosa, sobre todo si esa disminución no progresa indefinidamente sino que se estabiliza tras haber alcanzado una reducción no excesiva. Este hecho se ve respaldado por el análisis de seguimiento de los pacientes en los que el investigador registró la reducción de peso como evento adverso, es decir, pacientes con una pérdida de peso superior a la del conjunto de la población en estudio. En esos pacientes, durante las 12 semanas siguientes a la finalización del tratamiento doble ciego, se observó una recuperación progresiva del peso corporal.

Por lo que respecta al mecanismo de la pérdida de peso, un estudio de uso del fármaco junto con tiotropio (ensayo M2-128) que comentaremos después, en el que se analizó el índice de masa corporal y el índice de masa corporal libre de grasa (IMCLG), puso de manifiesto que, si bien había una muy pequeña pérdida de masa no grasa, la mayoría de la pérdida se producía en la masa grasa<sup>7</sup>. En cuanto a otros potenciales efectos metabólicos sistémicos beneficiosos de roflumilast, cabe destacar su efecto de disminución de los niveles de glucosa en pacientes con EPOC, que además sufrían diabetes (datos no publicados).

## Roflumilast añadido a un tratamiento broncodilatador

Sabemos, pues, que roflumilast mejora la función pulmonar y que, reduce las exacerbaciones en pacientes con EPOC y bronquitis crónica asociada. La cuestión que se plantea entonces es cuáles son estos efectos si se añade roflumilast a un tratamiento broncodilatador. Eso fue lo que se investigó en los dos estudios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128). En el primero de ellos se utilizó salmeterol en todos los pacientes como medicación de mantenimiento durante todo el estudio, y en el segundo se usó tiotropio.

### Diseño de los estudios

Ambos estudios fueron multinacionales, de grupos paralelos, doble ciego, con distribución aleatoria y controlados con placebo, y utilizaron un periodo de preinclusión ciego simple de 4 semanas, un periodo de tratamiento de 24 semanas con roflumilast 500 µg una vez al día o placebo, y un periodo de seguimiento posterior de 2 semanas. La variable de valoración principal fue la función pulmonar.

Los principales criterios de inclusión eran los siguientes: edad > 40 años, FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador ≤ 70%, FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador entre ≥ 40% y ≤ 70%, aumento del FEV<sub>1</sub> de ≤ 12% o ≤ 200 ml después de recibir 400 µg de salbutamol, fumador actual o previo con antecedentes de tabaquismo > 20 paquetes-años. Además, en el estudio M2-128 debía haber habido un tratamiento de mantenimiento con tiotropio durante al menos los 3 meses anteriores y el cuadro de EPOC debía asociarse a bronquitis crónica. Es de destacar, de entre estos criterios, el FEV<sub>1</sub> ≤ 70% que define la gravedad de los pacientes y el hecho de que en el estudio de tiotropio se incluyera tan solo a pacientes con manifestaciones de bronquitis crónica.

La población en estudio para el análisis ITT fue de 933 pacientes en el estudio M2-127 de salmeterol más roflumilast frente a salmeterol más placebo, y de 743 en el estudio M2-128 de tiotropio más roflumilast frente a tiotropio más placebo. Se trataba de pacientes con una EPOC moderada o grave, aunque en comparación con los estudios antes comentados había una mayor proporción de casos de gravedad moderada (entre el 63% y el 69%). En los distintos grupos de tratamiento, el valor basal medio de FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador era de entre el 54% y el 56% y la media basal de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador era de entre el 49% y el 53%. Es de destacar que, por el propio diseño de los estudios, la disnea era mayor en el estudio de tiotropio, puesto que en el uso de salbutamol era de 4,6 a 4,7 puffs/día, mientras que en el estudio de salmeterol los pacientes utilizaban de 1,4 a 1,7 puffs/día de salbutamol, según el grupo de tratamiento.

### Eficacia

Los resultados de la función pulmonar, como en todos los estudios, mostraron un efecto beneficioso de roflumilast. Así, a los seis meses, el cambio del FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador, que fue la variable de valoración principal en ambos estudios, fue de +39 ml con roflumilast frente a -10 ml con placebo en el estudio en el que todos los pacientes tomaron salmeterol (diferencia, 49 [27, 71] ml, p < 0,0001)<sup>5</sup>, y de +65 ml con roflumilast frente a -16 ml con placebo en el estudio en el que todos los pacientes tomaron tiotropio (diferencia, 80 [51,110] ml, p < 0,0001)<sup>5</sup>. Es de destacar este efecto adicional de 80 ml al añadir roflumilast a un broncodilatador tan eficaz como tiotropio.

Se trataba de estudios de seis meses, que no habían sido diseñados para identificar una reducción de las exacerbaciones, por lo que no se esperaba observar una gran diferencia en este parámetro. No obstante, el porcentaje de pacientes que presentaron exacerbaciones de tipo moderado o grave fue del 11% con roflumilast frente al 18% con placebo en el estudio en el que todos los pacientes tomaron salmeterol (RR = 0,60, p = 0,0015), y del 11% con roflumilast frente al 16% con placebo en el estudio en el que todos los pacientes tomaron tiotropio (RR = 0,73, p = 0,0867)<sup>5</sup>. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera exa-

acerbación moderada o grave de la EPOC aumentó significativamente al añadir roflumilast a salmeterol. Al añadir roflumilast a tiotropio, la mediana de tiempo transcurrido aumentó significativamente cuando se analizaron exacerbaciones leves, moderadas o graves<sup>5</sup>.

La evaluación de la disnea mediante la puntuación total del *Shortness of Breath Questionnaire Score* (SBQS) mostró una pequeña mejoría tanto con roflumilast como con placebo (diferencia de la mejora, 0,5 puntos favorable a placebo, n.s.) en el estudio de salmeterol. En cambio, en el estudio de tiotropio, en el que se incluyó solamente a pacientes con bronquitis crónica y en el que por el propio diseño los pacientes tenían más disnea (como indicaba el mayor uso de medicación de rescate), la mejora de la disnea fue pequeña con placebo pero considerable con roflumilast (diferencia de la mejora, 2,6 puntos favorable a roflumilast, p = 0,0051)<sup>5</sup>.

### Roflumilast más ICS

Existen pocos datos respecto al efecto de roflumilast cuando se añade a un tratamiento ya existente con un ICS. Un análisis poshoc conjunto de los estudios de diseño idéntico OPUS y RATIO, antes comentados, permitió valorar la eficacia clínica en el conjunto de pacientes y en los grupos con o sin tratamiento concomitante de ICS (aproximadamente la mitad en cada grupo).

La función pulmonar evaluada mediante el FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador, mostró en el conjunto de los pacientes una mejoría con roflumilast significativamente superior al cambio negativo observado con placebo (diferencia respecto a placebo 43 ml, p < 0,0001). Dicha mejora significativa se daba tanto en los pacientes tratados con ICS (diferencia de 47 ml, p < 0,0001) como en los no tratados con ICS (diferencia de 39 ml, p = 0,0002).

Por lo que respecta a la media de exacerbaciones moderadas o graves por paciente y año, en el conjunto de la población analizada de los dos estudios, fue de 0,61 con placebo frente a 0,52 con roflumilast (reducción del 14,3% frente a placebo, p = 0,0257). En los pacientes tratados con ICS, las respectivas medias fueron de 0,89 frente a 0,72 (reducción del 18,8% frente a placebo, p = 0,0137), mientras que en los no tratados con ICS fueron de 0,46 frente a 0,42 (reducción del 7,7% frente a placebo, p = 0,5504)<sup>3</sup>. Es decir, tal como era de prever, el número de exacerbaciones era mayor en los pacientes que utilizaban ICS, lo cual permitió posiblemente observar de forma más clara el efecto aditivo de roflumilast en esos pacientes. La conclusión más importante de este análisis es que la eficacia de roflumilast en relación a las exacerbaciones y el FEV<sub>1</sub> fue independiente del tratamiento con ICS y, por tanto, se puede afirmar que roflumilast parece añadir un efecto clínicamente relevante en pacientes ya tratados con ICS.

### Conclusiones

- *Roflumilast mejora significativamente la función pulmonar a los 6 y 12 meses mediante un mecanismo de acción antiinflamatorio.* Esto se ha observado en todos los estudios, con valores que pueden ser de 50 y hasta 80 ml según el grupo de pacientes y el tipo de estudio.
- *Roflumilast mejora la tasa de exacerbaciones agudas en EPOC grave, con bronquitis crónica y antecedentes de exacerbaciones agudas anteriores.* Se trata de un grupo muy fácil de identificar en la práctica clínica por la gravedad de su enfermedad, la presencia de síntomas de tos y expectoración y las exacerbaciones repetidas.
- *Roflumilast ofrece beneficios adicionales cuando se usa con broncodilatadores de efecto prolongado.* Es posible que haya también un beneficio adicional cuando se emplea junto con corticoides inhalados.
- *Los eventos adversos son típicos para esta clase de medicamentos.*

Así pues, después de un largo tiempo en el que venimos usando el mismo tipo de terapias (de hecho desde finales del siglo pasado), finalmente disponemos de un nuevo tipo de fármaco diseñado especí-

ficamente para tratar la inflamación característica de la EPOC, que ya ha sido autorizado en Europa y que actualmente está pendiente de valoración por la FDA en los EEUU. Roflumilast es una nueva opción terapéutica que aporta mejorías clínicamente relevantes, cuando se utiliza junto a otros tratamientos para la EPOC, en un grupo de pacientes que presenta evidentes necesidades médicas no cubiertas. En futuros estudios se deberá investigar sus potenciales beneficios sobre otros fenotipos clínicos de la EPOC, así como sobre determinadas comorbilidades frecuentes en pacientes con EPOC.

## Bibliografía

1. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hespers JJ, Bredenbröker D, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax*. 2007;62(12):1081-7.
2. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):154-61.
3. Calverley PMA, Martínez FJ, Goehring UM, Rennard SI. Defining patient populations in COPD: experience with roflumilast. Presented at: 7th International Multidisciplinary Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD7). Birmingham, UK, 30 June-2 July 2010 (Poster 48).
4. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
5. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):695-703.
6. Hanaia NA, Brose M, Larsson T, Rabe KF. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease over 12 months. *Am J Respir Crit Care Med*. 181, A4435 (2010).
7. Wouters EFM, Teichmznn P, Brose M, Rabe KF, Fabri LM. Effects of roflumilast a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 181,A4473 (2010).