

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

8. Januar 2008

Jahrgang 29

Nummer 11/2007

Exenatid (P. Ritzmann) 41

Ein neues, gentechnisch hergestelltes Antidiabetikum, das ähnlich wirkt wie das Glukagon-ähnliche Peptid 1 und subkutan injiziert wird. In Kombination mit oralen Antidiabetika führt es zu einer Abnahme des HbA_{1c} und ausserdem in der Regel zu einer leichten Gewichtsabnahme. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Medikamentes ist noch nicht genügend dokumentiert.

Natalizumab (UP. Masche) 43

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich an die α_4 -Untereinheit der sogenannten Integrine, die an der Leukozytenoberfläche haften, bindet. Das Medikament kann bei Personen mit einer schubförmig-remittierend verlaufenden multiplen Sklerose die Häufigkeit von Krankheitsschüben reduzieren. Es ist noch ungenügend geklärt, in welchem Ausmass Natalizumab für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie verantwortlich sein kann.

Synopsis

Exenatid

P. Ritzmann

Exenatid (Byetta[®]) ist ein Inkretinmimetikum, das zur parenteralen Therapie des Typ-2-Diabetes empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Exenatid ist das gentechnisch hergestellte Exendin-4, ein Polypeptid aus 39 Aminosäuren, das natürlicherweise im Speichel einer giftigen Echse (der amerikanischen Gila-Krustenechse) gefunden wird. Exenatid gleicht dem menschlichen *Glukagon-ähnlichen Peptid des Typs 1* («Glucagon-like peptide 1», GLP-1): etwas mehr als die Hälfte der Aminosäuresequenz stimmt überein. Exenatid bindet sich an GLP-1-Rezeptoren der Beta-Inselzellen im Pankreas und vermittelt so unter anderem eine verstärkte Insulinsekretion. Ausserdem wird eine Verminderung der Glukagon-Sekretion beobachtet. Diese Wirkungen sind umso stärker ausgeprägt, je höher die Blutzuckerspiegel sind. Exenatid verzögert ferner die Magenentleerung und damit die Resorption von Glukose aus dem Magen-Darm-Trakt nach Nahrungsaufnahme. Dies soll hauptsächlich dafür verantwortlich sein, dass mit Exenatid Behandelte weniger Nahrung zu sich nehmen. Unklar ist, ob bestimmten in vitro beobachteten Phänomenen wie z.B. einer vermehrten Synthese von Proinsulin eine klinische Bedeutung zukommt.¹

Pharmakokinetik

Exenatid wird als Polypeptid im Magen-Darm-Trakt abgebaut und muss daher parenteral verabreicht werden. Nach subkutaner Injektion von 10 µg werden nach etwa 2 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die systemische Verfügbarkeit von

Exenatid ist bei der Injektion in den Oberarm, die Bauchdecken oder den Oberschenkel vergleichbar. Im Gegensatz zu GLP-1 ist Exenatid resistent gegen den Abbau durch die Di-peptidylpeptidase-4 (DPP-4). Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Exenatid beträgt etwa 2,5 Stunden. Die Elimination erfolgt praktisch ausschliesslich über die Nieren, wo Exenatid in den Glomeruli filtriert und in den Tubuli durch Proteolyse inaktiviert wird.¹

Klinische Studien

Die Wirkung von Exenatid auf die Blutzuckereinstellung wurde in mehreren Studien mit *Placebo* und in zwei offen geführten Studien mit *Insulin-Analoga* verglichen. Untersucht wurden jeweils Personen mit Typ-2-Diabetes und ungenügend kontrollierten Blutzuckerwerten unter oralen Antidiabetika. Exenatid wurde mit Ausnahme einer kleinen, kurzdauernden Studie jeweils *zusätzlich zu oralen Antidiabetika* verabreicht. 377 Personen, die unter Therapie mit einem Sulfonylharnstoff HbA_{1c}-Werte zwischen 7 und 11% aufwiesen, wurden in einer placebokontrollierte Studie untersucht. Sie wurden nach dem Zufall in drei Gruppen eingeteilt und erhielten für 30 Wochen zusätzlich zur bisherigen Therapie *Placebo* oder Exenatid. Die Exenatid-Dosis betrug zu Beginn bei allen zweimal täglich 5 µg, nach 4 Wochen wurde in der einen Gruppe auf zweimal täglich 10 µg gesteigert. Am Ende der Behandlungsphase hatten die HbA_{1c}-Werte in den Exenatid-Gruppen stärker abgenommen als in der Placebogruppe (um 0,5% und 0,9% gegenüber 0,1%). Unter Exenatid nahm das durchschnittliche Körpergewicht etwas mehr ab als in der Placebogruppe (um 0,9 kg und 1,6 kg gegenüber 0,6 kg).² Ganz ähnlich aufgebaut waren zwei weitere placebokontrollierte Studien, eine bei 336 Personen, die mit Metformin (Glucophage[®] u.a.) und eine bei 733 Personen, die mit einer Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt gewesen waren. Beobachtet wurde jeweils eine stärkere Abnahme der HbA_{1c}-Werte unter Exenatid nach 30 Wochen Behandlung: in den Gruppen mit der niedrigeren Exenatid-Dosis