

ORAL WIRKSAMES PEPTID

Linaclotid

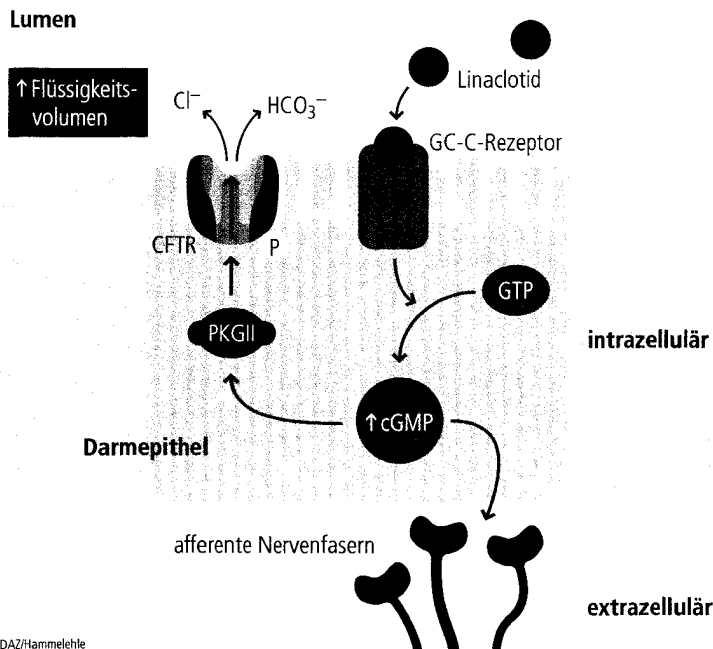
Zur Behandlung des Reizdarmsyndroms

Das neue oral wirksame synthetische Peptid Linaclotid (Constella®) wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen angewendet.

Linaclotid ist ein synthetisches 14-Aminosäuren-Peptid, das strukturell mit der endogenen Guanylin-Peptid-Familie verwandt ist.

Wirkungsmechanismus

Linaclotid wirkt an der luminalen Oberfläche des Darmepithels als Guanylatcyclase-C-(GC-C)-



© DAZ/Hammelehle

Linaclotid und sein aktiver Metabolit binden an den Guanylatcyclase-C-(GC-C)-Rezeptor an der luminalen Oberfläche des Darmepithels. Die Aktivierung des GC-C-Proteins führt zu einer Steigerung der Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), sowohl extra- als auch intrazellulär. Extrazelluläres cGMP senkt die Schmerzfasernaktivität, was zu verringerten viszeralen Schmerzen in Tiermodellen führt. Intrazelluläres cGMP verursacht durch die Aktivierung des cystischen Fibrose-Transmembran-Regulators (CFTR) eine Sekretion von Chlorid und Bicarbonat in das Darmlumen, was zu vermehrter Darmflüssigkeit und schnellerem Kolontransit führt.

Rezeptor-Agonist und entfaltet hier analgetische und sekretorische Wirkungen. Die Aktivierung des GC-C-Proteins führt zu einer Steigerung der Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), sowohl extra- als auch intrazellulär. Extrazelluläres cGMP senkt die Schmerzfasernaktivität, was in Tiermodellen zu verringerten viszeralen Schmerzen führt. Intrazelluläres cGMP verursacht durch die Aktivierung des Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulators (CFTR) eine Sekretion von Chlorid und Bicarbonat in das Darmlumen, was vermehrte Darmflüssigkeit und schnelleren Kolontransit zur Folge hat.

Pharmakokinetik

- **Resorption:** Linaclotid ist nach oraler Gabe der therapeutischen Dosis im Allgemeinen nur minimal im Plasma nachweisbar.
- **Biotransformation:** Linaclotid wird lokal im Magen-Darm-Trakt zu seinem aktiven Primärmetaboliten Des-Tyrosin metabolisiert. Sowohl Linaclotid als auch Des-Tyrosin werden reduziert und im Magen-Darm-Trakt proteolytisch.
- **Exkretion:** Etwa 3 bis 5% der Dosis werden mit dem Stuhl ausgeschieden, nahezu vollständig in Form des aktiven Des-Tyrosin-Metaboliten.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Kapsel (290 Mikrogramm) einmal täglich oral, mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.