

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Exenatide (Byetta®)

Insulin ist Mittel der Wahl bei Typ-2-Diabetikern, bei denen mit oralen Antidiabetika keine stabile Normoglykämie erreicht werden kann. Exenatide kann in ausgewählten Einzelfällen indiziert sein. Die hohen Behandlungskosten sind zu berücksichtigen.

Indikation

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffpräparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen

Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- ❑ Zu Exenatide fehlen Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikation ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Angaben zur Letalität. Aus diesen Gründen können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine genauen Kriterien, für welche Patienten Exenatide geeignet sein könnte, angegeben werden. Vorstellbar wären Einzelfälle von Patienten mit starkem Übergewicht, deutlicher Gewichtszunahme nach Beginn einer Insulintherapie oder schwerer postprandialer Hyperglykämie.
- ❑ Bis heute fehlen Daten zur Langzeitsicherheit von Exenatide.
- ❑ Exenatide senkt die Nüchtern glukose und die postprandialen Glukosewerte. Die Zusatztherapie mit Exenatide senkt das HbA_{1c} bei oral behandelten Diabetikern um durchschnittlich 0,5–1,5 % ähnlich stark wie die Zusatztherapie mit Insulin (1;2). Auch nach mehrmonatiger Behandlung weisen mehr als die Hälfte der behandelten Patienten einen HbA_{1c} > 7 % auf (3).
- ❑ Exenatide kann das Körpergewicht senken (4). Die Vorteile einer Gewichtsreduktion sind gegen die Mehrkosten der Therapie sorgfältig abzuwägen.
- ❑ In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann Exenatide bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes zu schweren Hypoglykämien führen; diese sind auf die Sulfonylharnstoffwirkung zurückzuführen und nehmen dementsprechend bei Niereninsuffizienz zu. Bei Kombination mit Metformin ist die Hypoglykämieinzidenz nicht erhöht (5).
- ❑ Die erhöhte Inzidenz von Übelkeit (50 % vs. 27 % bei Placebo) und Erbrechen (19 % vs. 13 % bei Placebo) schränkt die Anwendung von Exenatide ein. Im Vergleich zu Insulin war die Therapieabbruchrate etwa doppelt so hoch (1;2).
- ❑ In drei placebokontrollierten Studien wurden bei 38 % der Patienten niedrige Titer von Antikörpern gegen Exenatide nachgewiesen, bei 6 % hohe Titer. Bei der Hälfte der Patienten mit hohen Titern zeigte Exenatide keine offensichtliche Verbesserung der glykämischen Stoffwechselkontrolle. Bei anhaltend schlechter Blutzuckereinstellung kann deshalb ein Wechsel auf einen anderen Wirkstoff notwendig werden (6;7).

Wirkungsweise

Exenatide ist ein ursprünglich bei der Krustenechse entdecktes und inzwischen synthetisch hergestelltes Inkretinmimetikum. Aufgrund der Homologie der Aminosäuresequenz mit Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) gilt es als GLP-1-Analogon, das als Agonist an dem humanen GLP-1-Rezeptor wirkt. Dadurch werden Synthese und Sekretion von Insulin aus den Betazellen glukoseabhängig gesteigert. Zusätzlich unterdrückt Exenatide die Glukagonsekretion und führt somit zu einer verminderten Glukoseabgabe aus der Leber. GLP-1 und Exenatide haben keine insulinsekretionssteigernde Wirkung bei erniedrigten

Blutzuckerwerten. Aus diesem Grund führt Exenatide selbst nicht zu Hypoglykämien. Exenatide verlangsamt die Entleerung des Magens und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, mit der die mit der Nahrung aufgenommene Glukose in die Blutbahn gelangt. Die Applikation von Exenatide erfolgt mittels einer Injektionshilfe (Pen) zweimal täglich subkutan vor den Mahlzeiten. Zwei Stunden nach Applikation erreicht Exenatide die mediane Spitzenplasmakonzentration, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch glomeruläre Filtration, die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 2,4 Stunden.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Exenatide wurde in drei placebokontrollierten Phase-III-Studien an insgesamt 1446 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, deren HbA_{1c} trotz Einnahme oraler Antidiabetika größer als 7 % war. Die Patienten injizier-

ten Exenatide entweder 2 x 5 oder 10 µg/Tag s.c. oder Placebo zusätzlich zu Metformin (n = 336) (4), einem Sulfonylharnstoffderivat (n = 377) (8) oder Metformin + Sulfonylharnstoff (n = 733) (9). In allen drei Studien senkten beide Dosierungen

von Exenatide das HbA_{1c} im Vergleich zu Placebo signifikant, 2 x 5 µg/Tag im Mittel um 0,46–0,78 %, 2 x 10 µg/Tag um 0,86–1,0 %. In allen drei Studien zeigte sich unter Gabe von Exenatide insgesamt im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion von ca. 2 kg in sieben Monaten (2 x 10 µg/Tag, p < 0,0001) (10). In einer offenen unverblindeten europäischen Zulassungsstudie wurde Exenatide vs. Insulinglargin untersucht (1). Die Patienten mit einem Diabetes Typ 2 erhielten entweder zweimal täglich Exenatide (n = 283) oder einmal täglich Insulinglargin (n = 268, mittlere Insulindosis 25 IE/Tag) über 26 Wochen. Das HbA_{1c} konnte in beiden Studienarmen um durchschnittlich 1,1 % gesenkt werden. Exenatide reduzierte mehr die postprandiale Hyperglykämie im Vergleich zu Insulinglargin. Bei der Reduktion des Nüchternblutzuckers erwies sich Insulin-

glargin gegenüber Exenatide überlegen. Im Durchschnitt nahmen die Patienten unter Exenatide um 2,3 kg ab, unter Insulinglargin um 1,8 kg zu. In einer weiteren unverblindeten Studie erhielten 243 Patienten initial 2 x 5 µg/Tag Exenatide, nach vier Wochen 2 x 10 µg/Tag Exenatide und in der anderen Gruppe 248 Patienten zweimal täglich Insulinaspart (in biphasischer Form mit 30 % nichtprotrahiertem und 70 % Protamin-protrahiertem Insulin-aspart) (10). Die mediane HbA_{1c}-Senkung lag unter Exenatide bei 1,04 % und in der Insulingruppe bei 0,89 % (Differenz 0,15 %; 95 % CI –0,32 bis 0,01 %). Unter Exenatide sank das Körpergewicht, in dem mit Insulin therapierten Studienarm stieg das Körpergewicht an. Die mittlere Differenz des Körpergewichts der beiden Gruppen betrug am Ende der Studie –5,4 kg (95 % CI –5,9 kg bis –5,0 kg) (2).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (5-7)

■ Nebenwirkungen:

- Sehr häufig: Hypoglykämie nur bei gleichzeitiger Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe (kann bei langsamer Dosistitrierung vermindert werden),
- häufig: verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Blähungen, Schwitzen, innere Unruhe, Schwäche,
- Nierenversagen, Pankreatitis, maligne Tumoren, koronare Komplikationen (Spontanberichte),
- Zunahme der INR und erhöhte Blutungsgefahr bei gemeinsamer Gabe von Exenatide und Warfarin (engmaschige Kontrolle der Thromboplastinzeit bei antikoagulierten Patienten zu Beginn der Therapie mit Exenatide).

- Vorsicht bei Gabe von Exenatide mit oral anzuwendenden Arzneimitteln, deren Wirkung eine schnelle gastrointestinale Resorption oder eine Mindestkonzentration (Kontrazeptiva, Antibiotika) erfordern oder die eine geringe therapeutische Breite haben. Diese Arzneimittel sollen mindestens eine Stunde vor der Injektion von Exenatide eingenommen werden.
- Regelmäßige Kontrolle der Blutfettwerte bei gleichzeitiger Gabe von Exenatide und HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren.
- Kontraindiziert bei diabetischer Gastroparese, bei Diabetes mellitus Typ 1 und bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2.
- Keine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Kosten

Die Kosten für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit Exenatide sind im Vergleich zu NPH-Insulin um das Sechsfache

und gegenüber Insulinglargin bei gleichem HbA_{1c} senkenden Effekt um das Dreifache höher (1).

Wirkstoff	Präparat	Tagesdosis (s.c.)	Kosten für 4 Wochen [€]
Exenatide	Byetta®	2 x 10 µg	110,31 ^{1,2}
Humaninsulin (NPH)	Huminsulin Basal (NPH) Pen	25 I.E.	22,68 ^{1,2}
Humaninsulin (NPH)	Generikum	25 I.E.	18,61 ^{1,3}
Insulinglargin	Lantus® SoloStar	25 I.E.	35,13 ^{1,2}
Insulindetemir	Levemir® Flexpen®	25 I.E.	35,13 ^{1,2}

Stand Lauerstaxe: 15.08.2007;

¹ zuzüglich Kosten für Metformin und Sulfonylharnstoffpräparat; ² Preis für Fertigpen; ³ Preis für Ampulle

Literatur

1. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al.: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-569.
2. Nauck MA, Duran S, Kim D et al.: A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259-267.
3. Riddle MC, Henry RR, Poon TH et al.: Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 483-491.
4. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
5. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Byetta™". Stand: November 2006.
6. EMEA: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) Byetta: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.htm>. Stand: 20. November 2006, zuletzt geprüft: 14. August 2007.
7. Amylin Pharmaceuticals, Eli Lilly & Company: Produktinformation (USA): Byetta® for injection: <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf>. Stand: Februar 2007, zuletzt geprüft: 14. August 2007.
8. Buse JB, Henry RR, Han J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-2635.
9. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-1091.
10. FDA/CDER: Medical review Exenatide: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021773_Byetta_mdr.pdf. Application number: 21-773; Stand: 29. März 2005, zuletzt geprüft: 14. August 2007.