

Samenvatting

Het aantal mensen met diabetes wordt wereldwijd geschat op 280 miljoen. De lange-termijn complicaties van diabetes zijn blindheid, nierfalen, coronaire hartziekten en amputaties. De kosten voor diabetes werden in 2010 wereldwijd geschat op minstens 418 miljard Amerikaanse dollar (USD) met beramingen tot 562 miljard USD voor 2030.

Het merendeel van de huidige bloedglucose-verlagende middelen voor de behandeling van diabetes heeft als bijwerking hypoglykemie en gewichtstoename. Deze nadelige effecten beperken het gebruik van deze geneesmiddelen en kunnen bovendien, in het geval van gewichtstoename, bijdragen aan het progressieve karakter van de ziekte. Veilige en effectieve medicijnen voor diabetes-patiënten die bovendien gewichtsreductie kunnen bewerkstelligen zouden derhalve een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de uitkomsten op de langere termijn.

Een dergelijke behandeling is exenatide: deze thans chemisch geproduceerde stof werd oorspronkelijk als het eiwit exendin-4 geïsoleerd uit speeksel van de gila-hagedis, een dier dat leeft in het zuidwesten van de Verenigde Staten en het noordwesten van Mexico. In tegenstelling tot de meeste huidige behandelingen, verlaagt exenatide de bloedglucose alleen als deze verhoogd is en niet als de bloedglucose normaal of verlaagd is. Daarnaast vermindert exenatide de eetlust hetgeen bij de meeste patiënten leidt tot gewichtsreductie. Exenatide was de eerste glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (GLP-1RA) die voor klinisch gebruik werd ontwikkeld. Het peptide heeft 53% overeenkomst in aminozuur volgorde met het humane GLP-1, een darmhormoon dat wordt gemaakt en afgegeven door de L-cellen in de darm in respons op een maaltijd. Exenatide bindt aan de GLP-1 receptor en activeert deze volledig.

In dit proefschrift wordt de ontwikkeling van exenatide als behandeling voor diabetes type 2 (T2DM) beschreven. Het eerst ontwikkelde exenatide preparaat dient tweemaal daags, voor ontbijt en diner, onderhuids te worden geïnjecteerd. Meer recent werd een preparaat ontwikkeld dat gebruik maakt van zgn. extended-release technologie waarbij met slechts eens per week toedienen reeds stabiele werkzame exenatide spiegels worden bereikt (exenatide once weekly of exenatide QW). Dit proefschrift richt zich op specifieke aspecten van het klinische ontwikkelingsplan dat uiteindelijk heeft geleid tot het beschikbaar komen van de op exenatide gebaseerde therapieën voor T2DM patiënten.

Hoewel exenatide op grond van de farmacokinetische en -dynamische eigenschappen uitermate geschikt leek als behandeloptie, diende het klinisch ontwikkelingsplan om 1) de dosis vast te stellen waarbij een optimale balans werd gevonden tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid; 2) een optimaal toedieningsmoment en -frequentie te bepalen waarbij zowel gebruiksgemak voor patiënten als optimale werking werden bereikt. Tot slot moesten, aangezien exenatide toediening op een dosisafhankelijke manier leidt tot het ontstaan van misselijkheid en braken, strategieën worden ontwikkeld om deze bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Hoofdsuk 2 beschrijft de 1^e 28-daagse klinische studie met exenatide bij patiënten met T2DM. Deze studie was ontworpen om de effecten van zowel tweemaal daagse (BID) exenatide injecties (ontbijt en diner) als driemaal daagse (TID) injecties (ontbijt, diner en voor het slapen gaan) te onderzoeken. Injecties voor de lunch werden niet onderzocht omdat het bekend is dat therapietrouw van behandelingen die midden op de dag moeten worden toegediend meestal matig is. De toediening

voor het slapen gaan werd onderzocht om na te gaan of deze zou leiden tot verlaging van de nuchtere glucosespiegel, ondanks het relatief korte (6-7 uur) farmacokinetische profiel van exenatide.

Hoofdstuk 3 beschrijft een klinisch onderzoek dat tot doel had om na te gaan of dosis-titratie van exenatide de gastrointestinale effecten, die bij de hogere doseringen worden waargenomen, kan verminderen. De resultaten die in dit hoofdstuk worden vermeld dienden als basis voor het ontwikkelen van de strategie voor initiatie van exenatide gebruik in de fase 3 studies en uiteindelijk ook als aanbevelingen bij commercieel gebruik.

In hoofdstuk 4 worden klinische studies beschreven waarbij eenmalige en meerdere doseringen van exenatide QW worden onderzocht. Deze studies werden ontworpen om na te gaan wat de optimale dosering van dit preparaat zou zijn waarmee een continue therapeutische spiegel, welke in de studies met exenatide BID was vastgesteld, zou kunnen worden bereikt. Dit hoofdstuk bevat ook de metingen van exenatide plasma spiegels die nodig zijn om verlaging van postprandiale in vergelijking met nuchtere glucosespiegels te bewerkstelligen.

In hoofdstuk 5 wordt een overzicht gegeven van de verschillende effecten die de diverse op GLP-1 gebaseerde behandelingen (de DPP-4 remmers en de kort-werkende tegenover de lang-werkende GLP-1RA) hebben op de nuchtere en de postprandiale bloedglucosespiegels. Dit hoofdstuk ondersteunt de hypothese dat continue GLP-1 receptor activatie leidt tot tachyphylaxis van het effect van GLP-1RA op de maaglediging, hetgeen uiteindelijk resulteert in een een verminderde bloedglucose-verlagende werking na de maaltijd. De klinische implicaties van deze hypothese worden bediscussieerd.

Tot slot wordt een ander aspect van eiwit en peptide therapeutica besproken, nl. het fenomeen dat gebruik van dergelijke stoffen kan leiden tot een afweer- of immuun-respons (d.w.z. vorming van antistoffen), zelfs als de stof indientiek is aan het humane eiwit, zoals eerder beschreven voor exogeen toegediend humaan insuline. De gevolgen van dit fenomeen zijn sterk wisselend: potentieel kunnen de werking maar ook de veiligheid, in termen van het ontstaan van bijwerkingen, worden beïnvloed, en zijn er kruis-reacties met andere lichaamseigen eiwitten beschreven. In hoofdstuk 6 worden uitgebreide studies beschreven naar het voorkomen, de tijds-effect relatie en de klinische gevolgen van anti-exenatide antilichamen, die kunnen worden gevormd bij langdurige toediening van zowel exenatide BID als QW.

In het hele proefschrift worden de termen exenatide, exendin-4 en AC2993 (de chemische code-naam voor exenatide) door elkaar gebruikt.