# Exenatide 1 volta a settimana versus 2 volte al giorno

**Data** 30 giugno 2009
**Categoria** metabolismo

L'exenatide, somministrata 1 volta a settimana, ha determinato un miglior controllo glicemico rispetto alla formulazione somministrata 2 volte al giorno, senza un incremento del rischio di ipoglicemia e determinando una riduzione del peso corporeosimile.

L'exenatide è un incretino-mimetico che condivide con il GLP-1 (glucagon-like peptide 1) le proprietà glucoregolatorie ed è in grado di migliorare il controllo glicemico, con una graduale riduzione del peso corporeo, quando somministrato per via sottocutanea 2 volte al giorno in pazienti affetti da diabete di tipo 2.
In trial clinici placebo-controllati, l'applicazione di questo regime posologico ha permesso di migliorare il controllo glicemico in pazienti che avevano un controllo subottimale con le terapie più comunemente usate (metformina, sulfaniluree e glitazoni). Tuttavia, questo farmaco, per le sue caratteristiche e per le attuali modalità di somministrazione, può risultare poco maneggevole. Infatti, richiede una doppia somministrazione giornaliera sottocutanea, non garantisce una attivazione continua del recettore di GLP-1 (GLP-1R) a cui si aggiunge l'incidenza di nausea, un effetto avverso comunemente associato a tutti gli agonisti di GLP-1R. Queste difficoltà potrebbero essere superate mediante l'utilizzo di agonisti GLP-1R long-acting, che raggiungono concentrazioni picco più lentamente e per un periodo più lungo, limitando il numero di somministrazioni e l'incidenza di nausea e rendendo più continuativo l'effetto terapeutico.

Per valutare se l'efficacia di una formulazione a rilascio prolungato di exenatide (in cui microsfere iniettabili di farmaco sono state complessate con un polimero biodegradabile da somministrare 1 volta a settimana sia paragonabile a quella della formulazione giornaliera (2 volte/die), è stato condotto uno studio di non inferiorità di 30 settimane randomizzato in aperto.

Lo studio ha confrontato una formulazione a lento rilascio di exenatide 2 mg, somministrata 1 volta a settimana con una di 5 µg/2 volte/die, aumentata a 10 µg/2 volte/die dopo 28 giorni, in pazienti diabetici (HbA1c 8,3%, valore medio di glicemia a digiuno 9 mmol/L, peso 102 kg, durata del diabete 6,7 anni).

Sono stati arruolati 295 pazienti (il 90% dei quali ha completato lo studio) di età =16 anni, con diabete di tipo 2 trattato da almeno da 2 mesi, con HbA1c basale di 7,1-11%, glicemia a digiuno <16 mmol/L, BMI 25–45 kg/m² e sottoposti a modifica della dieta ed esercizio fisico o trattamento con metformina, una sulfanilurea, un glitazone od un'associazione di questi farmaci.
I pazienti dovevano avere un peso stabile (che non aveva subito variazioni >10% nei 6 mesi precedenti l'arruolamento) e non avere alterazioni significative dei test ematici. Sono stati esclusi i pazienti in trattamento con meglitinidi, inibitori dell'a-glucosidasi, insulina, farmaci dimagranti, corticosteroidi, farmaci noti per alterare la motilità gastrica o usati a scopo diagnostico; sono stati anche esclusi i pazienti con condizioni mediche clinicamente significative.

**L'end point primario era la variazione dei livelli di HbA1c a 30 settimane** . Gli end point secondari comprendevano: sicurezza e tollerabilità del trattamento, valutazione della glicemia a digiuno e post-prandiale, lipidemia e glucagone a digiuno, pressione arteriosa, farmacocinetica di exenatide, ed assorbimento di paracetamolo (per valutare lo svuotamento gastrico). È stata anche registrata la percentuale di pazienti che ha raggiunto concentrazioni di HbA1c = 7,0%, = 6,5%, = 6,0%; il titolo di autoanticorpi, il peso corporeo e la presenza/assenza di nausea.

A 30 settimane, i pazienti che avevano assunto exenatide 1 volta a settimana avevano mostrato una significativa variazione dei valori di HbA1c rispetto alla terapia giornaliera (-1.9 vs -1,5, CI 95% da -0,54% a -0,12%; p=0,0023). Una percentuale significativamente più elevata di pazienti trattati con la formulazione a lento rilascio ha raggiunto il target di HbA1c =7% (77% vs 61% dei pazienti valutabili, p=0,0039). Quasi 2/3 dei pazienti entrati nello studio con valori di HbA1c >9% hanno raggiunto valori = 7%.

Sebbene entrambi i regimi terapeutici abbiamo determinato una significativa riduzione di HbA1c e del peso corporeo, l'exenatide somministrato 1 volta a settimana ha prodotto un miglior controllo glicemico rispetto alla formulazione giornaliera, con una differenza media di riduzione di HbA1c tra i 2 gruppi di 0,33% (CI 95% 0,54%-0,12%). La maggior riduzione di HbA1c registrata con il trattamento settimanale (1,9%) potrebbe essere in parte dovuta alla continua esposizione al farmaco, alla maggiore soppressione del glucagone a digiuno e conseguente riduzione della glicemia a digiuno.

In entrambi i bracci è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-exenatide, con titoli più elevati nel gruppo trattato con la formulazione settimanale, nel quale è stata registrata anche una maggiore incidenza di prurito.

La mancanza di un comparatore attivo come l'insulina limita tuttavia la potenza dello studio ed è quindi necessario prevedere ulteriori studi in cui la formulazione settimanale di exenatide venga confrontata con altre classi di antidiabetici per stabilire le potenziali differenze tra i vari approcci terapeutici. Inoltre, uno studio in aperto tende ad influenzare le aspettative dei pazienti e la conseguente aderenza alla terapia.

L’exenatide, somministrata 1 volta a settimana, ha determinato un miglior controllo glicemico rispetto alla formulazione somministrata 2 volte al giorno, senza un incremento del rischio di ipoglicemia e determinando una riduzione del peso corporeo simile.

**Commento**

Tuttavia, come precisa l’editoriale di riferimento, molti ipoglicemizzanti sono stati ritirati dal commercio od il loro impiego è diventato controverso nonostante gli iniziali risultati positivi.
Quindi, l’entusiasmo iniziale potrebbe virare allo scetticismo quando saranno sollevati i primi problemi relativi ad efficacia clinica e/o sicurezza
Ulteriori studi dovrebbero stabilire la persistenza degli effetti della terapia su variabili surrogate dopo le 30 settimane di trattamento con l’exenatide long-acting, così come sarebbe interessante un confronto diretto con liraglutide (non in commercio in Italia), un analogo di GLP-1 (Visbøll T. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 231-7), che possiede un’emivita più lunga (monosomministrazione giornaliera) rispetto alla formulazione classica di exenatide (2 somministrazioni giornaliere).

**Conflitto di interesse**

Lo studio è stato finanziato da Amylin Pharmaceuticals Inc ed Eli Lilly.

**Maria Antonietta Catania**

**Riferimenti bibliografici**

Drucker DJ et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008; 372: 1240–50.
Scheen AJ. Exenatide once weekly in type 2 diabetes. Lancet 2008; 372: 1197-8.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]