

Ein Hemmstoff des Enzyms 11beta-HSD1

Studiendaten bei gesunden übergewichtigen Männern

Eine Überproduktion von Cortisol – dies ist ein in der Nebennierenrinde gebildetes Stresshormon – soll u. a. zu Typ 2 Diabetes, zu Übergewicht mit erhöhtem Fettgehalt der Eingeweide, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck führen. Das Enzym¹ 11beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11beta-HSD1) ist verantwortlich für die Umwandlung von inaktivem Cortison zu aktivem Cortisol. Eine Hemmung der 11beta-HSD1-Aktivität soll akut zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels (Zuckerstoffwechsels) führen (frühere Daten bei übergewichtigen Personen mit Typ 2 Diabetes) sowie zu Langzeiteffekten mit einer Verminderung des Körpergewichts und einer Verbesserung von Fettstoffwechselstörungen und hohem Blutdruck. Auch wenn einige Entwicklungsprogramme von 11beta-HSD1-Hemmstoffen überwiegend aufgrund einer unzureichenden Blutzuckersenkung eingestellt wurden, ist die Verbesserung des Cortisol-Stoffwechsels immer noch von hohem Interesse für die Behandlung eines Typ2 Diabetes, der mit Übergewicht und einer Fettstoffwechselstörung einhergeht.

BI187004 ist ein in der klinischen Entwicklung befindlicher Hemmstoff der 11beta-HSD1.

Warum wurde diese Studie durchgeführt?

In dieser Erstanwendungsstudie

am Menschen wurden bei gesunden Männern mit leichtem bis deutlichem Übergewicht die Sicherheit und Verträglichkeit, die Wirkspiegel in Blut und Urin (Pharmakokinetik) sowie die Auswirkungen auf den Cortisol-Stoffwechsel und die Hemmung der 11beta-HSD1-Aktivität (Pharmakodynamik) von aufsteigenden Dosierungen (von 2,5 mg bis zu 360 mg 1x täglich) einer Einzeldosis BI187004 im Vergleich zu einem Scheinmedikament untersucht.

Was geschah während der Studie?

Insgesamt nahmen 72 gesunde Männer im Alter von 18 bis 55 Jahren mit leichtem bzw. deutlichem Übergewicht (Körpermasseindex [BMI] von 25 kg/m² oder mehr bzw. von 28 kg/m² oder mehr) an der Studie teil. Es gab 9 aufeinander folgende aufsteigende Dosierungsgruppen von 2,5 bis 360 mg BI187004 bzw. eine entsprechende Scheinmedikament-Dosierung. Pro Gruppe erhielten jeweils 6 Teilnehmer BI187004 und 2 Teilnehmer das Scheinmedikament. Zur Vermeidung einer etwaigen Beeinflussung wussten weder das unmittelbar beteiligte Studienpersonal noch die Studienteilnehmer, welcher der Gruppen sie – nach dem Zufallsprinzip – zugeordnet waren.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: Neben häufigen Blutabnahmen und Urinproben zur Bestimmung der oben erwähnten Wirkspiegel wurden bei den

Teilnehmern mit einem BMI von 28 oder mehr Unterhautfettgewebsbiopsien (insgesamt 3x) entnommen, in denen die BI187004-Konzentrationen sowie die Hemmung der 11beta-HSD1-Aktivität bestimmt wurden.

Die Sicherheitserhebungen umfassten therapiebedingte Nebenwirkungen, Laborwerte, Vitalzeichen (Blutdruck, Puls), EKG und körperliche Untersuchung.

Was waren die Ergebnisse der Studie?

BI187004 war in allen getesteten Dosierungen sicher und gut verträglich. Therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei insgesamt 9 Teilnehmern der 9 BI187004-Dosisgruppen und bei einem Teilnehmer der Scheinmedikament-Gruppe auf. Alle Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der Art und Intensität der therapiebedingten Nebenwirkungen vergleichbar. Es gab keine klinisch bedeutsamen Abweichungen bei den Laborwerten oder den EKG-Parametern. Die BI187004-Wirkspiegel stiegen über die gesamte 2,5- bis 360-mg-Dosisspanne an. Die Wirkspiegel im Blutplasma über die Zeit zeigten eine rasche Aufnahme von BI187004 mit Erreichen von Spitzenkonzentrationen eine Stunde bis 1,5 Stunden nach Dosierung. Die mittleren Halbwertszeiten (= die Zeit, in der die Hälfte des Wirkstoffs vom Körper ausgeschieden oder abgebaut wurde) fielen von 33,5 Stunden bei der 5-mg-Dosis auf

14,5 Stunden bei 160 mg ab und blieben stabil bis 360 mg. Das Verhältnis von Tetrahydrocortison zu Tetrahydrocortisol im Urin fiel ab, was auf eine 11beta-HSD1-Hemmung der Leber hinweist. Die Ausscheidung über die Niere war gering (3 bis 5 %). Die mittlere 11beta-HSD1-Hemmung in Unterhautfettgewebsbiopsien nach Einzeldosis lag nach 10 Stunden zwischen 87 % für die 10-mg-Dosis und 99,5 % bei 360 mg und nach 24 Stunden zwischen 59 % für die

10-mg-Dosis und 99 % bei 360 mg.

Welche Bedeutung haben die Ergebnisse?

Eine Einzeldosis BI187004 war sicher und gut verträglich und BI187004 ist für eine 1x tägliche Anwendung geeignet. Es gab bei gesunden übergewichtigen Männern eine bedeutsame und über 24 Stunden anhaltende 11beta-HSD1-Hemmung in der Leber und im Fettgewebe. Diese

vielversprechenden Wirkungen rechtfertigen die weitere Untersuchung von BI187004 in Studien mit Mehrfachdosierung.

¹Ein Enzym beschleunigt Stoffwechselprozesse.

* Diese Ergebnisse wurden bereits in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht (Bianzano S u. a. Clin Diabetes Endocrinol 2021). Wenn Sie weitere Details der Studie interessieren, so können Sie sich gern an uns wenden.