

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Debrecen

SUSTAIN program: klinikai eredmények

Balogh Zoltán dr.

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes mellitus korábbi, döntően a glykaemiás kontrollra fókuszáló terápiás megközelítése helyett a legújabb nemzetközi ajánlások multifaktoriális kezelést preferálnak. A heti egyszeri, subcutan alkalmazandó GLP-1-receptoragonista szemaglutid új kezelési lehetőség az életmódterápia kiegészítésére a 2-es típusú cukorbeteg glykaemiás állapotának javítására. Napjainkban a GLP-1-receptoragonisták az elsőként választandó injektábilis vércukorcsökkentő készítmények. A SUSTAIN 1–5 3a fázisú és a SUSTAIN-7 3b fázisú klinikai program a heti egyszeri GLP-1-receptoragonista szemaglutid hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta 2-es típusú cukorbetegeken placebóval, valamint különböző aktív komparátor vércukorcsökkentő gyógyszerekkel összehasonlítva (nevezetesen szitagliptinnel, heti egyszeri exenatiddal, dulaglutiddal és glargin inzulinnal). A szemaglutid konzekvensen superioritást igazolt mind a tartós glykaemiás kontroll, mind a testsúlycsökkentő hatás tekintetében valamennyi vizsgált komparátor gyógyszerrel szemben. A jelen közleményben a SUSTAIN 1–5 és a SUSTAIN-7 klinikai program eredményeit, a hatékonysági és biztonságossági adatokat tekintjük át. Egyúttal a szemaglutid potenciális helyét is igyekszünk meghatározni a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének mindennapi gyakorlatában.

■ **Kulcsszavak:** glukagon-like peptid-1 receptor agonista, szemaglutid, glykaemiás kontroll, testsúly, mellékhatások

SUSTAIN trial program: clinical results

Summary: Current international therapeutic guidelines highlight the importance of multifactorial approach to management in type 2 diabetes, in contrast to previously focus mainly on glycaemic control. Semaglutide once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist subcutaneous injection has been approved as an adjunct to lifestyle management to improve glycaemic control in type 2 diabetes. Nowadays GLP-1-receptoragonists are generally recommended as the first injectable medication. SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) is a phase 3a and phase 3b clinical trial program to investigate the efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide with placebo as well as active comparator antihyperglycemic drugs (namely sitagliptin, exenatide extended-release, dulaglutide and insulin glargine) in patients across the spectrum of type 2 diabetes. Semaglutide consistently demonstrated superior and sustained glycaemic control and weight loss vs. all comparators evaluated. This article overviews data from the SUSTAIN 1 to 5 and 7 clinical trial program, including efficacy and safety results and findings from post hoc analyses. Furthermore the potential place of semaglutide in everyday practice for management of type 2 diabetes is also discussed.

■ **Keywords:** glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide, glycaemic control, weight, side effects

Rövidítések

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **ApoB48:** apolipoprotein-B48; **CI:** konfidenciaintervallum; **DPP-4:** dipeptidilpeptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **FFA:** szabad zsírsav (free fatty acid); **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **HbA_{1c}:** glikált hemoglobin; **NYHA:** New York Heart Association; **RCT:** randomizált, kontrollált tanulmány; **SGLT-2:** nátrium-glukóz kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter-2); **SUSTAIN:** Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes; **TIA:** tranziens ischaemiás attack; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **LDL:** nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (very low-density lipoprotein)

A 21. század elején világszerte szinte exponenciális mértékben növekszik a 2-es típusú diabetes mellitus gyakorisága. A diabetes akut és krónikus szövődményei nagymértékben rontják a betegek életkilátásait, életminőségét, valamint óriási gazdasági terhet rónak az egyes országok egészségügyi ellátó rendszereire.

A GLP-1-receptoragonisták a plazma glukózsztintjétől függően serkentik a β -sejtek inzulin-szekréciónát és hasonló módon gátolják az α -sejtek glukagontermelését, minimális hypoglykaemia-rizikó mellett csökkentik a máj glukóztermelését, lassítják a gyomorürülést korai teltségérzést okozva, az agyban csökkentik az étvágyat, valamint megőrzik a β -sejtek működését, tartós glykaemiás kontrollt biztosítva, mindezt testsúlycsökkenés mellett.

A szemaglutidot az Amerikai Egyesült Államokban 2017 decemberében, Európában 2018 elején törzskönyvezték. A szemaglutid egy acilált, közel 1 hetes (165–184 óra közötti) felezési idejű, a humán GLP-1-gyel 94%-os szerkezeti homológiát mutató, a szérumalbuminhoz a liraglutidnál 5,6-szorosan jobban kötődő GLP-1-receptoragonista, amely ellenáll a DPP-4 enzim lebontó hatásának. Kis molekulamérete (kb. 4 kDa) miatt a vér-agy gáton keresztül az éhséget és jóllakottságot vezérlő hypothalamusba, valamint a hedonikus („jutalmazó, az étkezés kiváltotta örömezt szabályozó, a kalóriadús, zsíros ételeket preferáló”) étvágyközpontokba, a limbikus rendszerbe egyaránt jól penetráló, heti egyszeri subcutan injekció formájában alkalmazandó hosszú hatású GLP-1-receptoragonista, amely receptorához nagy affinitással kötődik.¹ A heti egyszer alkalmazott 0,5 mg vagy 1,0 mg szemaglutid kedvező kardiovaszkuláris hatásai a SUSTAIN-6 vizsgálatban igazolódtak.² Az ADA-EASD legutóbbi, 2018. októberi terápiás konszenzusnyilatkozatában a GLP-1-receptoragonisták az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegséggel társuló 2-es típusú diabetesben az életmódterápia és a metformin kiegészítésére a preferálandó antihyperglykaemiás szerek közé kerültek, hasonlóan a kardiovaszkuláris előnyt igazoltan felmutató SGLT-2-gátlókhöz,³ egyúttal kiemelten fontos a minimális hypoglykaemia-rizikó melletti testsúlycsökkentő hatásuk.

A szemaglutiddal a 2-es típusú diabetes igen széles klinikai spektrumát érintő több 3a, valamint 3b fázisú vizsgálatot végeztek el.⁴ Ezen

klinikai tanulmányok közül a 3a fázisú SUSTAIN 1–5, valamint a 3b fázisú SUSTAIN-7 vizsgálatok fontosabb hatékonysági és biztonságossági adatait tekintjük át a közleményben. Az összesen 5098 randomizált, 2-es típusú cukorbeteg bevélasztási és kizárási kritériumai hasonlóak voltak a fenti vizsgálatokban. 18 év fölötti, 2-es típusú diabetes, kiindulási HbA_{1c}-érték 7,0–10,0% (53–86 mmol/mol) közötti volt a SUSTAIN-1, -4, -5-ben, illetve 7,0–10,5% (53–91 mmol/mol) közötti volt a SUSTAIN-2, -3, -7-ben. Kizáró tényező volt az egyéni anamnézisben szereplő krónikus vagy idiopathiás akut pancreatitis, az egyéni vagy családi előzményben szereplő medulláris pajzsmirigyrák, illetve 2-es típusú multiplex endokrin neoplasia, vagy >50 ng/l szérumkalcitonin-szint, a randomizáció előtt 3 hónapon belüli akut coronaria- vagy cerebrovascularis esemény, a NYHA IV. stádiumú szívelégtelenség, valamint a vizsgáló orvos szerint akut kezelést igénylő ismert proliferatív retinopathia vagy maculopathia. A SUSTAIN-7-ben további kizáró tényező volt a szűrés előtti 180 napon belüli szívinfarktus, stroke, instabil angina pectoris és/vagy TIA miatti hospitalizáció.¹

SUSTAIN-1

A 30 hetes kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban 387, diétával és testmozgással nem megfelelően kontrollált 2-es típusú cukorbeteg randomizáltak heti egyszer 0,5 mg, heti egyszer 1,0 mg szemaglutid vagy előtöltött PDS290 pen-injektorral beadott placebokezelésre. A 0,5 mg szemaglutidot kapó betegek HbA_{1c}-értéke 1,45%-kal (95%-os CI: 1,26–1,65), az 1,0 mg-ot kapók csoportjában 1,55%-kal (95%-os CI: 1,36–1,74) csökkent (mindkettő szignifikáns, $p < 0,0001$ a placeboval szemben), ahol nem szignifikáns mértékben, 0,02%-kal csökkent a HbA_{1c} értéke (95%-os CI: 0,18–0,23). A testsúly a 0,5 mg szemaglutid mellett szignifikánsan ($p < 0,0001$), 3,73 kg-mal (95%-os CI: 2,91–4,54), az 1,0 mg-os csoportban átlagosan 4,53 kg-mal (95%-os CI: 3,72–5,34) csökkent ($p < 0,0001$), a placebo csoportban 0,98 kg-mal mérséklődött (95%-os CI: 0,13–1,82). Leggyakoribb mellékhatás az émelygés volt (sorrendben: 20, 24, illetve 8%-ban), míg hasmenés sorrendben: 13, 11, illetve a placebo csoportban 2%-ban volt észlelhető.⁵

SUSTAIN-2

A SUSTAIN-2 56 hetes, a változatlan dóziszú metformin, thiazolidindion vagy e kettő kombinációja ellenére nem megfelelően kontrollált (HbA_{1c} 7,0–10,5% között) 2-es típusú diabeteses egyének heti egyszer 0,5 mg, vagy heti 1,0 mg szemaglutidot, illetve aktív komparátorként napi 100 mg szitagliptint kaptak. Elsődleges végpont az 56 hetes vizsgálat végére elért HbA_{1c} -csökkenés, másodlagos végpont a testsúly változása és a hypoglykaemiás és adverz események gyakorisága volt. 1225 beteget randomizáltak a három gyógyszeres karra. A heti 0,5 mg szemaglutidot kapó 409 betegben átlagosan 1,3%-kal, a 409, heti 1,0 mg szemaglutidot alkalmazók között átlagosan 1,6%-kal, szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} értéke, míg a napi 100 mg szitagliptint kapók csoportjában (407 fő) a HbA_{1c} -érték mindössze 0,5%-kal mérséklődött. A testsúly a kiindulási, átlagosan 89,5 kg-ról sorrendben 4,3, az 1,0 mg szemaglutid esetén 6,1, míg napi 100 mg szitagliptin mellett 1,9 kg-mal csökkent. Mind a glykaemiás, mind a testsúlyra gyakorolt hatás tekintetében a szemaglutid egyaránt superioritást mutatott a szitagliptinnel szemben ($p < 0,0001$). Az adverz (főleg emésztőszervi) események miatt a gyógyszereszedés abbahagyása sorrendben 8, 10, illetve szitagliptin esetén 3% volt. Émelygés sorrendben 18, 18, illetve a szitagliptin csoportjában 7%-ban, hasmenés sorrendben 13, 13, valamint 7%-ban volt észlelhető. 0,5 mg szemaglutid mellett 2%-ban, 1,0 mg szemaglutid esetén <1,0%-ban, szitagliptin mellett 1%-ban volt vércukor-önellenőrzéssel igazolt hypoglykaemia. Összesen 6 haláleset fordult elő, sorrendben 2, 1, illetve szitagliptin mellett 3 esetben, a vizsgálók szerint nem volt igazolható a halál egyértelmű kapcsolata az alkalmazott gyógyszerekkel.⁶

SUSTAIN-3

Az 56 hetes SUSTAIN-3 vizsgálatban 813 beteget randomizáltak 1:1 arányban heti egyszer 1,0 mg szemaglutid vagy heti egyszer 2,0 mg exenatid-LAR készítmény kiegészítő injektálására, akik diabetesese 1 vagy 2 orális antidiabeticum (változatlan dóziszú metformin vagy metformin+szulfanilurea kombináció) ellenére nem volt jól beállítva.

A kiindulási átlagosan 8,3%-os HbA_{1c} -érték szemaglutid mellett 1,5%-kal, exenatid-LAR esetén 0,9%-kal csökkent, a glykaemiás hatékonyság különbsége szignifikáns előnyt mutatott a szemaglutid vonatkozásában ($p < 0,00001$). A kiindulási, átlagosan 95,8 kg-os testsúly szemaglutid hatására 5,6 kg-mal, exenatid-LAR esetén 1,9 kg-mal csökkent, a szemaglutid testsúly-előnye itt is szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,0001$). A szemaglutid-csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el a <7% HbA_{1c} -célértéket (67% vs. 40%) és a ≤6,5% HbA_{1c} -célértéket (47% vs. 22%) A p értéke mindkét esetben <0,0001. A fentiek értelmében az 1,0 mg szemaglutid superior a heti 2,0 mg exenatid-LAR-ral szemben mind a glykaemiás hatékonyság, mind a testsúlyra gyakorolt kedvező hatás tekintetében, egyúttal az injekciós helyen kialakuló lokális bőrreakció is lényegesen ritkább volt szemaglutid esetén (1% vs. 22%).⁷

SUSTAIN-4

A 30 hetes SUSTAIN-4 tanulmányban az 1082 beteg változatlan dóziszú metformin és szulfanilurea kiegészítésére adott heti 0,5, illetve 1,0 mg szemaglutid glykaemiás hatékonyságát vetették össze a napi 10 E kiindulási adagról a reggeli éhomi 4,0–5,5 mmol/l-es plazmaglukóz elérése érdekében fokozatosan feltitrált glargin inzulinnal szemben. Döntően gastrointestinalis mellékhatások miatt a szemaglutid-csoportban 0,5 mg adag mellett a betegek 14%-a, az 1,0 mg adagú szemaglutid ágon 15%-a hagyta abba a vizsgálatot, míg a glargin esetén a 7%-os „lemorzsolódás” alapja az inzulin beadási helyén észlelt kipirulás, viszketés és urticaria volt. A kiindulási 8,2%-os HbA_{1c} -értékről 0,5 mg szemaglutid esetén átlagosan 1,21%-kal (95%-os CI: 1,10–1,31), heti 1,0 mg szemaglutid esetén átlagosan 1,64%-kal (95%-os CI: 1,10–1,31) lett kisebb, míg glargin inzulin mellett 0,83%-os (95%-os CI: 0,73–0,93) csökkenés volt elérhető, mindkét dóziszú szemaglutid glykaemiás előnye szignifikáns volt ($p < 0,0001$). A testsúly a kiindulási, átlagosan 93,45 kg-ról 0,5 mg szemaglutid mellett 3,47 kg-mal (95%-os CI: 3,00–3,93), 1,0 mg szemaglutid esetén átlagosan 5,17 kg-mal csökkent (95%-os CI: 4,17–5,66), ezzel szemben glargin inzulin alkalmazásakor a testsúly átlagosan

1,15 kg-mal növekedett (95%-os CI: 0,70–1,61). Itt is egyértelműen szignifikáns a szemaglutid mindkét adagjának előnye ($p < 0,0001$). Súlyos vagy vércukor-önellenőrzéssel igazolt hypoglykaemia tekintetében is a szemaglutid volt egyértelműen előnyösebb (sorrendben: 4, 6, illetve glargin inzulín esetén 11%). Összegezve: a szemaglutid mindkét adagban nagyobb mértékű HbA_{1c}-csökkentő és testsúlymérséklő hatással bír, mindezt egyértelműen kevesebb hypoglykaemiás epizód mellett, jól tolerálható az egyéb GLP-1-receptoragonistákhoz hasonlóan kedvező biztonságossági profil mellett.⁸

SUSTAIN-5

A 30 hetes SUSTAIN-5 vizsgálatban 397 bázisinzulin ± metformin kezelés ellenére rosszul beállított, átlagosan 13,3 éves ismert diabetestartamú betegben vizsgálták a korábbi kezeléshez hozzáadott heti 0,5 mg, 1,0 mg szemaglutid, illetve placebo glykaemiás hatását. A kiindulási, átlagosan 8,4%-os HbA_{1c}-értékről 0,5 mg szemaglutid esetén átlagosan 1,4%-os, heti 1,0 mg szemaglutid esetén átlagosan 1,8%-os, a placebo csoportban 0,1%-os csökkenés volt elérhető, mindkét dózisz szemaglutid glykaemiás előnye szignifikáns volt ($p < 0,0001$). A testsúly a kiindulási, átlagosan 91,7 kg-ról 0,5 mg szemaglutid mellett 3,7 kg-mal, 1,0 mg szemaglutid esetén átlagosan 6,4 kg-mal csökkent, míg placebo mellett csak 1,4 kg-mal ($p < 0,0001$). A hypoglykaemiás epizódok gyakoriságában nem volt érdemi különbség. Az éhomi vércukor csökkenése nagyobb mértékű volt szemaglutid mellett, a kiindulási átlagosan 8,6 mmol/l-ről sorrendben 1,6 mmol/l, 2,4 mmol/l, illetve placebo mellett 0,5 mmol/l volt a javulás. A vizsgálat idő előtti abbahagyása gyakoribb volt a szemaglutid esetén (sorrendben: 4,5%, 6,1%, illetve placebo esetén 0,8%), döntően emésztőrendszeri mellékhatások, émelygés, hányinger, hányás, hasmenés miatt.⁹

SUSTAIN-7

A nyílt elrendezésű, randomizált, 40 hetes 3b fázisú SUSTAIN-7 tanulmányban 1199 glykaemiásan nem jól kontrollált beteg a változatlan dóziszú metformin kiegészítésére heti 1×0,5 mg szemaglutidot

vs. heti 1×0,75 mg dulaglutidot, valamint heti 1×1,0 mg szemaglutidot vs. heti 1×1,5 mg dulaglutidot kapott subcutan injekció formájában. A vizsgálatot a HbA_{1c} tekintetében non-inferioritásra és szuperioritásra, testsúly vonatkozásában szuperioritásra tervezték. A diabetes ismert átlagos időtartama 7,4 év, a kiindulási HbA_{1c} átlagosan 8,2% volt. Heti 0,5 mg szemaglutid 1,5%-kal, heti 0,75 mg dulaglutid 1,1%-kal, heti 1,0 mg szemaglutid 1,8%-kal, míg heti 1,5 mg dulaglutid 1,4%-kal csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mindkét esetben a szemaglutid glykaemiás hatékonysága szignifikánsan nagyobb mértékű volt ($p < 0,0001$). A testsúlycsökkentő hatás heti 0,5 mg szemaglutid esetén 4,6 kg-os, heti 0,75 mg dulaglutidnál 2,3 kg-os, heti 1,0 mg szemaglutid alkalmazásakor 6,5 kg-os, míg a heti 1,5 mg dulaglutid esetén átlagosan 3,0 kg-os mértékű volt, e tekintetben is mindkét esetben a szemaglutid testsúlymérséklő hatékonysága szignifikánsan kifejezettebb volt ($p < 0,0001$). A leggyakoribb mellékhatás emésztőszervi volt, a 0,5 mg szemaglutidot kapó betegek esetén 43%-ban, a heti 1,0 mg-os szemaglutid-kezelésben részesülő betegek esetén 44%-ban, heti 0,75 mg dulaglutid esetén 33%-ban, míg 1,5 mg dulaglutid mellett 48%-ban fordult elő. Ez volt a fenti gyógyszerek abbahagyásának leggyakoribb oka. Összegezve: mindkét dózistartományban a szemaglutid mind a glykaemiás kontroll, mind a testsúlycsökkentés tekintetében felülmúlta a dulaglutid hatását hasonló biztonságossági profil mellett.¹⁰ A 40 hetes vizsgálatban a legalább 5%-os testsúlycsökkenést elérők aránya 0,5 mg szemaglutid mellett 44%, a minimum 10%-os testsúlycsökkenést teljesítők aránya 14% volt, 1,0 mg szemaglutid esetén a fenti arányok sorrendben 63%, illetve 27% volt, míg 0,75 mg dulaglutid esetén a fenti adatok sorrendben az alábbiak voltak: 23%, illetve 3%, heti 1,5 mg dulaglutid esetén 30%, illetve 8%. A SUSTAIN 1–5 és SUSTAIN-7 vizsgálatok legfontosabb adatait^{11,12} az 1. táblázatban tüntettük fel (egy tizedes értékre kerekített adatokkal).

Szemaglutid hatása az idősebb populációban

A 2-es típusú diabetes incidenciája növekszik az életkorral, férfiakban 65–69 éves korban, nők körében 75–79 éves életkorban a leggyakoribb.

1. táblázat. A SUSTAIN 1–5 és a SUSTAIN-7 vizsgálatok fontosabb adatai és eredményei

	SUSTAIN-1	SUSTAIN-2	SUSTAIN-3	SUSTAIN-4	SUSTAIN-5	SUSTAIN-7
Alapkezelés	Gyógyszer-naív	MET és/vagy TZD kiegészítésére	MET vagy MET+SU kiegészítésére	MET vagy MET+SU kiegészítésére	Bázisinzulin ± MET kiegészítésére	MET kiegészítésére
Vizsgált készítmény	SEMA 0,5 mg/hét SEMA 1,0 mg/hét Placebo	SEMA 0,5 mg/hét SEMA 1,0 mg/hét SITA 100 mg/nap	SEMA 1,0 mg/hét EXE-LAR 2,0 mg/hét	SEMA 0,5 mg/hét SEMA 1,0 mg/hét Glargin inzulin	SEMA 0,5 mg/hét SEMA 1,0 mg/hét Placebo	SEMA 0,5 mg vs. DULA 0,75 mg SEMA 1,0 mg vs. DULA 1,5 mg
Kezelni tervezett (intent to treat) betegek száma	387	1225	813	1082	397	1199
Vizsgálat időtartama	30 hét	56 hét	56 hét	30 hét	30 hét	40 hét
Primer végpont	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}
Kiindulási átlagéletkor	53,7 év	55,1 év	56,6 év	56,5 év	58,8 év	56 év
Kiindulási átlag-HbA _{1c}	8,1%	8,1%	8,3%	8,2%	8,4%	8,2%
Kiindulási átlagtestsúly	91,6 kg	89,5 kg	95,8 kg	93,4 kg	91,7 kg	95,2 kg
Diabetes időtartama	4,2 év	6,6 év	9,2 év	8,6 év	13,3 év	7,4 év
HbA _{1c} változása (%)	SEMA 0,5: -1,5* SEMA 1,0: -1,6* Placebo: <-0,1	SEMA 0,5: -1,3* SEMA 1,0: -1,6* SITA 100: -0,5	SEMA 1,0: -1,5* EXE-LAR 2,0: -0,9	SEMA 0,5: -1,2* SEMA 1,0: -1,6* Glargin: -0,8	SEMA 0,5: -1,4* SEMA 1,0: -1,8* Placebo: -0,1	SEMA 0,5: -1,5* DULA 0,75: -1,1 SEMA 1,0: -1,8* DULA 1,5: -1,4
Testsúly változása (kg)	SEMA 0,5: -3,7* SEMA 1,0: -4,5* Placebo: -1,0	SEMA 0,5: -4,3* SEMA 1,0: -6,1* SITA 100: -1,9	SEMA 1,0: -5,6* EXE-LAR 2,0: -1,9	SEMA 0,5: -3,5* SEMA 1,0: -5,2* Glargin: +1,2	SEMA 0,5: -3,7* SEMA 1,0: -6,4* Placebo: -1,4	SEMA 0,5: -4,6* DULA 0,75: -2,3 SEMA 1,0: -6,5* DULA 1,5: -3,0

SEMA: szemaglutid, SITA: szitaglaptin, MET: metformin, SU: szulfanilurea, TZD: thiazolidindion, EXE-LAR: exanatid-LAR, DULA: dulaglutid
* p<0,0001 vs. komparátor gyógyszer mellett észlelt változás

Időskorban különös súllyal esik latba a hypoglykaemiás epizódok kerülése, a biztonságos antihyperglykaemiás kezelés. A SUSTAIN 1–5 post hoc analízisét elvégezve, a 65 év alatti és fölötti betegek adatait vizsgálva azt találták, hogy a heti 0,5 mg vagy 1,0 mg szemaglutid biztonságosan alkalmazható a 65–75 éves korosztályban is, azonban a 75 évnél idősebb populációt illetően nincs elegendő adat (a SUSTAIN 1–5 tanulmányban mindössze 156 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb, azaz a teljes vizsgált betegpopuláció mindössze 3%-a tartozott az ilyen idős betegcsoportba). A fentiek miatt 75 éves kor fölött óvatosság szükséges a szemaglutid alkalmazásával. Ezzel szemben a 65 év fölötti T2DM-esek populációját jól reprezentálta a SUSTAIN 1–5 vizsgálatban szereplő több mint 850 ≥65 évnél idősebb beteg. Jelen ismereteink szerint a gyakran többszörös társbetegséggel rendelkező 65–75 éves T2DM-es betegek körében a szemaglutid a vizsgált komparátor gyógyszerekkel összevetve egyértelműen kedvező hatású a HbA_{1c}-értékre és a testsúlyra.¹³

További kiegészítő klinikai adatok

Egy észtországi költség-hatékonysági vizsgálatban a napi egyszeri 1,2 mg liraglutidot és a heti 1,0 mg szemaglutidot összehasonlítva az életminőséget tekintve, valamint a heti egyszeri alkalmazású szemaglutid az adherencia és perzisztencia vonatkozásában egyértelműen költség-hatékonynak bizonyult.¹⁴ Sharma és mtsai 8, legalább 20 hetes RCT alapján elvégzett network-metaanalízisben azt találták, hogy a szemaglutid mindkét terápiás adag (heti 0,5, illetve 1,0 mg) mellett kifejezettebben csökkenti a HbA_{1c}-értéket, mint az SGLT-2-gátlók. A heti 1,0 mg szemaglutid a testsúlyra és az éhomi plazmaglukózszintre egyértelműen kedvezőbb hatású, összehasonlítva az SGLT-2-gátlókkal, míg a systolés vérnyomást illetően nem találtak különbséget.¹⁵ A jelenleg zajló 3b fázisú SUSTAIN-8 vizsgálat a szemaglutidot hasonlítja össze az SGLT-2-gátló canagliflozinnal.

Heti 0,5 mg szemaglutid mellett a systolés vérnyomás átlagosan 3,5–5,1 Hgmm-rel, heti 1,0 mg

szemaglutid esetén 5,4–7,3 Hgmm-rel csökkent orális antidiabeticumokkal vagy bázisinzulinnal együtt alkalmazva, ugyanakkor a diastolés vérnyomás nem csökkent érdemben a komparátor vegyületekkel végzett összehasonlítás során. Súlyos hypoglykaemiát elsősorban szemaglutidnak szulfanilureával (a betegek 1,2%-a, azaz 0,03 esemény/betegév) vagy bázisinzulinnal történő kombinációja esetén észleltek (a betegek 1,5%-a, azaz 0,02 esemény/betegév).^{16,17}

Egy randomizált, egyközpontú, placebo-kontrollált, keresztezett (2×12 hetes kezelési periódust alkalmazó ún. „crossover”) vizsgálatban 30 betegen azt találták, hogy a szemaglutid-kezelés szignifikánsan csökkenti az éhomi plazmaglukóz és glukagonszintet, mind az éhomi, mind a postprandialis lipid-anyagcserére kedvező hatású, valamint a standard, szénhidrátban gazdag reggeli tesztétkezt követő 1. órás, korai fázisú gyomorürülést 27%-kal (p=0,0012) lassítja (paracetamolfelvétel tesztet alkalmazva), a későbbi fázist viszont nem befolyásolja. Szemaglutid hatására az éhomi triglicerid- és VLDL-szint szignifikánsan csökken, az éhomi FFA- és apoB48-szint nem változik. Zsírban gazdag tesztétkezt követően szignifikánsan csökkenti a postprandialis triglicerid- (40,7%-kal), a VLDL- (42,8%-kal) és az ApoB48-szintet (49,6%-kal) (a p értéke minden esetben <0,01).¹⁸

Összefoglalás

A fentiekben részletezett adatok alapján nem meglepő, hogy a heti 0,5, illetve 1,0 mg szemaglutid kiváló (az eddig vizsgált komparátor antihyperglykaemiás gyógyszereket meghaladó) glykaemiás hatékonyságú és testsúlycsökkentő hatású. Minimális hypoglykaemia-rizikó és a fokozatos dózistitrálás mellett vállalható, átmeneti, többnyire enyhe emésztőrendszeri mellékhatásokkal rendelkezik. A SUSTAIN-6 kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatban kifejezett előnyt igazoló korszerű, hosszú hatású GLP-1-receptoragonista. A heti egyszeri adagolás a gyógyszeralkalmazás adherenciájára és perzisztenciájára, valamint az életminőségre igen előnyös. Jelen tudásunk szerint az ismert diabeteses retinopathia mellett fokozott óvatosság, rendszeres szemészeti kontroll, valamint megfontoltabb dózistitrálás ajánlott.^{19,20}

Az alkalmazási előirat szerint a kezdő adag szemaglutid 4 hétig heti egyszer 0,25 mg, majd a dózis heti egyszer 0,5 mg-ra növelendő. Ezt követően (legkorábban újabb 4 hét múlva) a jobb glykaemiás kontroll érdekében heti egyszer 1,0 mg-ra növelhető a szemaglutid adagja.²¹

Irodalom

1. Goldenberg RM, Steen O: Semaglutide: Review and place in therapy for adults with type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2018 Jun 5. pii: S1499-2671 (18)30109-6. [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.jcjd.2018.05.008
2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. doi:10.1007/s00125-018-4729-5
4. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V: Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother* 2018; 108: 952-962. doi:10.1016/j.biopha.2018.08.088
5. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al.: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy vs. placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X
6. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al.: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 341-354. doi:10.1016/S2213-8587(17)30092-X
7. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al.: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 258-266. doi:10.2337/dc17-0417
8. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al.: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-366. doi:10.1016/S2213-8587(17)30085-2
9. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al.: Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2291-2301. doi:10.1210/jc.2018-00070
10. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, SUSTAIN 7 investigators: Semaglutide vs. dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275-286. doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X
11. Aroda V, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al.: Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab* 2019 Jan 4. pii: S1262-3636 (18) 30222-2. [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.diabet.2018.12.001
12. Handelsman Y, Wyne K, Cannon A, Shannon M, Schneider D: Glycemic efficacy, weight effects, and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(9-a Suppl): S14-S29. doi:10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s14
13. Warren M, Chaykin L, Trachtenberg D, Nayak G, Wijayasinghe N, Cariou B: Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2291-2297. doi:10.1111/dom.13331
14. Malkin SJP, Russel-Szymczyk M, Lüdemann G, Volke V, Hunt B: Once-weekly semaglutide vs. once-daily liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: A long-term cost-effectiveness analysis in Estonia. *Diabetes Ther* 2019; 10: 159-176. doi:10.1007/s13300-018-0542-x
15. Sharma R, Wilkinson L, Vrazic H, Popoff E, Lopes S, Kanter S, et al.: Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1595-1603. doi:10.1080/03007995.2018.1476332
16. DeVries JH, Desouza C, Bellary S, Unger J, Hansen OKH, Zacho J, et al.: Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2426-2434. doi:10.1111/dom.13396
17. Åhrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al.: Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2210-2219. doi:10.1111/dom.13353
18. Hjørsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J: Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 610-619. doi:10.1111/dom.13120
19. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al.: Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-897. doi:10.1111/dom.13172
20. Coon SA, Crannage EF, Kerwin LC, Guyton JE: Semaglutide once-weekly: improved efficacy with a new safety warning. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 1061-1072. doi:10.1080/17512433.2018.1534201
21. Ozempic® alkalmazási előírás. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>

Közlésre érkezett: 2019. február 20.

Közlésre elfogadva: 2019. március 6.

A szerző levelezési címe:

Dr. Balogh Zoltán

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.

E-mail: baloghz@belklinika.com