

Orális peptidbevétel: Innovatív megoldás a diabetológusok kezében

Molnár Gergő Attila dr.¹

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- GLP-1-receptoragonista
- orális peptidbevétel
- orális szemaglutid
- SNAC

Összefoglalás

A peptidtermészetű anyagokkal, így például a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptoragonistákkal történő orális kezelés áthidalhatatlan akadályának tűnt, hogy a hatóanyag a savas pH és az emésztőenzimek hatására lebomlik a gyomor-bélrendszerben anélkül, hogy számottevő mennyiségben bejuthatna a keringésbe.

Többféle módon lehet megpróbálni javítani a peptidek orális biohasznosulását. A nátrium-N-[8-(2-hidroxi-benzoil)amino]-kaprilát (SNAC) fokozza a szállított peptid átjutását a nyálkahártya sejtjein, emellett a tabletták környezetében fokozza a pH-t, ezáltal inaktiválja a pepszint, illetve monomerek formájában könnyebben transzportálhatóvá alakítja a szemaglutidot. A gyógyszer per os biohasznosulása így jelentősen, 1% körüli értékre emelkedik.

A SNAC-et és szemaglutidot tartalmazó tabletták a gyomorban oldódnak fel, innen szívódik fel a hatóanyag. A megfelelő felszívódás feltétele, hogy a tablettát teljesen éhgyomorral, egyben, kevés vízzel (max. 120 ml) kell bevenni, utána fél órán keresztül nem szabad sem enni, sem inni. A gasztrointesztinális mellékhatások csökkentése érdekében 28 naponkénti titrálás javasolt, 3, majd 7, majd 14 mg-os adagokkal. A rendelkezésre álló adatok alapján enyhe és közép súlyos vese- és májkárosodásban változatlan dózisban, biztonsággal adható.

A PIONEER vizsgálati program alapján az orális szemaglutid akár monoterápiában, akár más antidiabetikumokkal, akár inzulinnal együtt adva hatékony és biztonságos kezelés. A PIONEER 6 vizsgálat alapján szív-érrendszeri kockázat szempontjából is biztonságos.

Az orális GLP-1-agonista mellett várható jobb perzisztencia, jobb kezeléselfogadás segíthet abban, hogy a betegek korábban élvezhessék a kezelés előnyeit.

Key words

- GLP-1 receptor agonist
- oral peptide therapy
- oral semaglutide
- SNAC
- type 2 diabetes mellitus

Oral peptide intake: An innovative solution in the hands of diabetologists

It seemed an unavoidable barrier to the oral treatment with peptides such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, that the active agent is degraded in the gastrointestinal tract due to the acidic pH and digestive enzymes, without getting into the circulation in an effective concentration.

Several attempts can be tried to increase the oral bioavailability of peptides. The sodium N-[8-(2-hydroxy-benzoyl)amino]-caprylate (SNAC) facilitates the passage of the carried peptide through the mucosal cells, moreover, it increases the pH in the surrounding of the tablet, thus inactivating pepsin, and changes semaglutide to a more easily passable monomeric form. This way, the bioavailability of the drug is increased markedly, to approximately 1%.

The tablet containing SNAC and semaglutide dissolves in the stomach, the active agent is absorbed from here. To reach proper absorption, the tablet needs to be taken totally fasted, without chewing, with a small amount (max. 120 ml) of water, subsequently no food or drink should be consumed for 30 minutes. To decrease gastrointestinal side effects, a 28 day titration is suggested, with 3, 7, and 14 mg doses. The available data suggests that it can be used in patients with mild or moderate renal or hepatic impairment safely, without dose reduction.

Upon the PIONEER study program, oral semaglutide is an effective and safe therapy either in monotherapy, or in combination with other antidiabetics or insulin. According to the PIONEER 6 study, it is also safe from cardiovascular regard.

The expected better treatment persistence and treatment acceptance with the oral GLP-1 agonist may lead to patients profit earlier from the treatment.

A diabetológiai gondolkodásban dogmaként szerepelt az elmúlt évtizedekben, hogy peptidhormonokat parenterálisan kell/lehet bejuttatni a szervezetbe. Az orvostudományban több száz, peptid- vagy proteintermészetű anyag lehet potenciális gyógyszer,¹ azonban ezek döntő többsége ma is injektábilis készítmény, 45%-át intravénásan, 33%-át szubkután, 14%-át intramuszkulárisan alkalmazzák.² Az idén százéves inzulin esetében a klaszikus szubkután alkalmazás mellett kórházi körülmények között az intravénás adagolás terjedt el, a glukagon intramuszkuláris adását is tényként kezeltük hosszú ideig. Még mindig parenterális, de nem injektábilis alkalmazással találkozunk már mind az inzulin, mind a glukagon esetében.

Az inhalatív inzulin (Exubera/Afrezza) furcsa karriert futott be. Az Exuberát 2006-ban engedélyezte ugyan

az amerikai gyógyszerügyi hatóság (Food and Drug Administration, FDA), de a gyártó 2007-ben beszüntette a forgalmazását, míg az Afrezát 2014-ben engedélyezte az FDA, majd az egyik forgalmazó kilépett a készítmény mögül.^{3,4} A pulmonális alkalmazásnál problémát jelentett tüdőbetegség, pl. asztma vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) jelenléte, illetve megfigyelték a légzésfunkció gyorsabb romlását a készítmény mellett, valamint felmerült tüdődaganat nagyobb kockázatának lehetősége is. Így ez az alkalmazási forma nem igazán terjedt el.^{3,4} A glukagon esetében a nazális alkalmazás viszont bevált, működő módszer.⁵

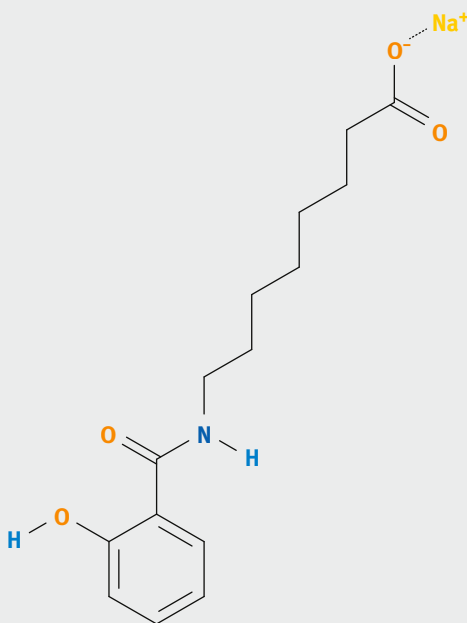
A peptidek orális bevitele lehetetlen feladatnak tűnt, mert egyrészt a peptidek orális bevitele esetén nagy probléma lehet, hogy a gyomorban termelődő sósav és a bélrendszeri emésztőenzimek nagyon gyorsan

oligopetidekre vagy aminosavakra bontják, másrészt az intaktan maradt peptid átjutása is nagyon nehéz a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáján, hogy bejusson a splachnikus keringésbe,⁶ emiatt biológiai hasznosulásuk nagyon alacsony.

A már korábban hivatkozott közlemény² alapján a peptid típusú gyógyszerek 4%-át szájon keresztül mégis alkalmazzák. Hogyan lehetséges ez? Az esetek egy nagyon kis részében a molekula szerkezete olyan speciális, hogy ellenállóvá teszi a proteolitikus lebontással szemben (pl. ciklosporin speciális formája), ez azonban a gyógyszerként használt peptidek többségénél nem lehet megoldás.⁶ A probléma lehetséges áthidalását olyan anyagok hozzáadása, illetve kiegészítő alkalmazása jelenti, amelyek megvédik a peptideket az emésztőenzimek proteolitikus hatásától és segítik azok átjutását a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáján. Ilyenek lehetnek a különböző proteolitikus enzimeket blokkoló anyagok, továbbá emulziók, liposzómák, nyálkahártyához tapadó polimerek.⁷ A felszívódást fokozó anyagok egy csoportja, így a zsírsavak, epesavak, kelátorok, surfactant típusú anyagok

a membránpermeabilitást változtatják meg, vagy a sejtek közötti tight junction típusú kapcsolatokat bontják meg átmenetileg.⁷ Az utóbbi eljárás kockázatosabbnak tűnik, mert például nemkívánatos anyagok fokozott átjutását eredményezheti. A nátrium-N-[8-(2-hidroxi-benzoil)amino]-kaprilát (SNAC) egy hosszú szénláncú zsírsavszármazék (1. ábra),⁸ amely ennél finomabban avatkozik be a transzportba, a transzepiteliális átjutást facilitálja, miközben gyenge, nem kovalens kötésben marad a szállítani kívánt anyaggal.^{6,7,9}

Elvileg 500 és 150 000 dalton közötti molsúlyú anyagok transzportját képes facilitálni, vannak preklinikai adatok inzulinnal, rekombináns növekedési hormonnal, kalcitoninnal, rekombináns parathormonnal kapcsolatban is.⁷ A jelen közlemény szempontjából mégis elsősorban a glukagonszerű peptid-1 receptoragonista (GLP-1-RA) szemaglutiddal való koformuláció az érdekes. Az így előállított orális szemaglutid (szemaglutid + SNAC) az első, forgalomba került, gyógyszerhatósági engedélyekkel (EMA és FDA is) rendelkező orális peptidhormon-tabletta.¹⁰



1. ábra. A SNAC kémiai szerkezete

Miért pont GLP-1-RA került a készítménybe? Az utóbbi évtizedben az antidiabetikumok közül a GLP-1-RA-k és a nátrium-glükóz kotranszportergátlók (SGLT-2-gátlók) okoztak jelentős szemléletbeli változást a diabetológiában. Ez a két hatástani csoport rendelkezik ugyanis olyan pozitív hatásokkal, amelyek csökkenteni képesek a szív-érrendszeri események kockázatát, emellett pedig a vesevégpontok bekövetkeztét is ki tudták tolni időben. Emiatt ezen antidiabetikumok váltak a metformin utáni első javasolt kombináció elemeivé a hazai és a nemzetközi ajánlásokban.^{11,12,13} Míg az SGLT-2-gátlók per os adhatók, addig azonban a GLP-1-RA-k eddig csak szubkután injekció formájában voltak alkalmazhatók.

Az orális szemaglutidkészítmény a szemaglutid mellett a SNAC nevű anyagot tartalmazza a tablettában a felszívódás elősegítésére. A SNAC lokálisan képes a transzsepitális transzport fokozására anélkül, hogy ez sejtkárosodással járna.⁶ A SNAC biohasznosulást fokozó előnyös hatását több lépésben fejti ki: a szemaglutidtabletta közvetlen környezetében megemeli a lokális pH-t, ezzel egyrészt inaktiválja a pepszint, másrészt monomerekké alakítja a szemaglutidot, ami a fokozott membránfluiditással együtt fokozza annak felszívódását a koncentrációgradiensnek megfelelően, a lumen felől a véráram irányába.^{6,14} Fontos, hogy a tablettát nem enteroszolvens, hanem már a gyomorban szétesik, aminek köszönhetően a hatóanyag a gyomorból szívódik fel,¹⁴ ennek bizonyítására izotópvizsgálatot is végeztek, a szcintigráfia igazolta, hogy a tablettából a hatóanyag valóban a gyomorban szívódik fel.¹⁵

A hatóanyag megfelelő vérszintjének eléréséhez néhány egyszerű, de nagyon fontos szabály betartása szükséges:

1. Naponta egyszer, éhgyomorra kell bevenni a gyógyszert a megfelelő felszívódáshoz.
2. A tablettát nem szabad szétrágni vagy szétörtni, mert ez befolyásolhatja a felszívódást.
3. A folyadékot maximum fél pohár (1,2 dl) vízzel kell bevenni, más típusú folyadék vagy nagyobb folyadékmennyiség nem javasolt.
4. A tablettát bevétele után nem szabad fél órán belül enni, inni vagy más gyógyszert bevenni.¹⁶

Farmakokinetikai vizsgálattal igazolták, hogy amennyiben a tablettát bevétele után a várakozási időt fél órától rendszeresen 15 percre csökkentették, már nem volt elérhető a megfelelő szérumszint. Hasonlóan, ha a folyadék

menyiségét 120 ml-ről rendszeresen 240 ml-re emelték, nem volt elérhető a megfelelő szérumszint, ugyanakkor a 120 ml alatti tartományban a folyadék bevétele nem volt hatással a gyógyszerexpozícióra.¹⁷ A per os szemaglutid tényleges biohasznosulása az optimális feltételek mellett is kb. 1%.^{10,17}

Hasonlóan a szubkután adott formához, a per os szemaglutid esetén is elsősorban gasztrointesztinális mellékhatásokkal (émelygés, hányinger, hányás) kell számolnunk. Ezek elkerülésére itt is a gyógyszer dózisának fokozatos emelése, vagyis lassú feltitrálás javasolt.¹⁸ Az induló adag napi 3 mg, majd 28 nap után napi 7 mg, majd újabb 28 nap után napi 14 mg lehet az adag.¹⁶ A maximális napi 14 mg adagot egy hétre felszorozva heti 98 mg adagot visz be a páciens, így az 1% körüli biohasznosulással heti 1 mg dózis körüli értéket kapunk, ami megfelel a heti egyszeri szubkután adott szemaglutid maximális adagjának.

A farmakokinetikai/farmakodinámiai vizsgálatok alapján a felső tápcsatornát érintő gasztrointesztinális betegség nem befolyásolja a felszívódást, továbbá sem veseelégtelenség, sem májelégtelenség nem befolyásolja érdemben a gyógyszer szérumszintjét.^{17,19,20} Az alkalmazási előirat alapján: „A szemaglutid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Végstádiumú vesebetegség esetén a szemaglutid alkalmazása nem ajánlott”, illetve: „A szemaglutid súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen betegek szemaglutiddal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges.”¹⁶

A gyógyszerekkel kapcsolatban az omeprazol nem befolyásolta a szérumszinteket.¹⁷ A tiroxin teljes expozíciója (AUC) kissé nőtt tiroxin egyszeri dózisának beadása után, ugyanakkor a maximális expozíciója (C_{max}) nem változott. Alkalmazást illetően célszerű a szemaglutidtablettát után legalább fél óra kivárással bevenni a tiroxintablettát, majd újabb legalább félórás kivárással enni. Alternatíva lehet még a tiroxin esti bevétele, legalább 3 órával az utolsó étkezés után.²¹ Amennyiben ez sem kivetelhető, még mindig rendelkezésre áll a szemaglutid jól ismert, injektábilis formája.

A két kezelési forma (szubkután vs. per os gyógyszerbevitel) összehasonlítása kapcsán a REVISE vizsgálatban induláskor a betegek 76,5%-a az orális formát részesítette

1. táblázat. A PIONEER program táblázatos bemutatása Andersen és mtsai alapján²³

	Terápia-elrendezés	Időtartam (hét)	Komparátor	Orális szemaglutid adagja	DM fennállása (év)	Átlagos induláskori HbA _{1c} (%)	Esetszám (fő)	Primer végpont	Szekunder végpont(ok)
PIONEER 1	Monoterápia	26	Placebo	3 mg, 7 mg, 14 mg	3,5	8	703	HbA _{1c} változása a 26. hétre	Testsúlyváltozás a 26. héten
PIONEER 2	+ MET	52	EMPA 25 mg	14 mg	7,4	8,1	822	HbA _{1c} változása a 26. hétre	Testsúlyváltozás a 26., 52. héten
PIONEER 3	+ MET ± SU	78	SITA 100 mg	3 mg, 7 mg, 14 mg	8,6	8,3	1864	HbA _{1c} változása a 26. hétre	Testsúlyváltozás a 26., 52., 78. héten
PIONEER 4	+ MET ± SGLT-2-i	52	Placebo	14 mg	7,6	8	711	HbA _{1c} változása a 26. hétre	Testsúlyváltozás a 26., 52. héten
			LIRA 1,8 mg						
PIONEER 5	SU	26	Placebo	14 mg	14,0	8	324	HbA _{1c} változása a 26. hétre	Testsúlyváltozás a 26. héten
	MET ± SU								
	MET + INZ								
PIONEER 6	Standard gyógyszerelés	Esemény-szám-vezérelt	Placebo	14 mg	14,9	8,2	3183	MACE bekövetkezése	Kiterjesztett összesített végpont
PIONEER 7	1-2 OAD	52	SITA 100 mg	Flexibilis adag	8,8	8,3	504	HbA _{1c} <7% az 52. héten	Testsúlyváltozás az 52. héten
PIONEER 8	INZ ± MET	52	Placebo	3 mg, 7 mg, 14 mg	15,0	8,2	731	HbA _{1c} változása a 26. hétre	Testsúlyváltozás a 26., 52. héten

DM: diabetes mellitus; DULA: dulaglutid; EMPA: empagliflozin; HbA_{1c}: hemogloblin A_{1c}; INZ: inzulin, MACE: jelentős szív-érrendszeri események; MET: metformin; OAD: orális antidiabetikum; SGLT-2-i: SGLT-2-gátló; SITA: szitagliptin; SU: szulfonilurea

volna előnyben, csak 23,5% választott volna heti egyszeri szubkután injekciót.²²

Az orális szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatok a PIONEER (Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment) program keretében zajlottak (1. táblázat), a különböző terápiás formákban (monoterápia, más orális antidiabetikummal – OAD –, inzulinnal kombinálva), különböző összehasonlításokban (placebóval vagy más OAD komparátorral szemben), korai vagy előrehaladottabb 2-es típusú diabéteszben.

Az eredmények alapján az orális szemaglutid 7, illetve 14 mg-os adagja kb. 0,8–1,2%-kal, illetve 1,1–1,4%-kal csökkentette a HbA_{1c} értékét (treatment policy estimand elemzés), a magasabb dózisok az empagliflozinnál és a szitagliptinnél hatékonyabbak voltak. A 14 mg-os adag a vizsgálat végén (52. hét) hatékonyabbnak bizonyult, mint a liraglutid 1,8 mg-os adagja.²⁴ Az orális szemaglutid 7, illetve 14 mg-os adagja mellett a vizsgálatok alapján 2,0–4,3 kg körüli testsúlycsökkenés várható (treatment policy estimand elemzés). A gyógyszer mellett észlelt adverz események megfeleltek a GLP-1-receptoragonistáknál szokásos biztonságossági profilnak, ezen belül a gasztrointesztinális hatások domináltak, amelyek dóziszfüggőek, enyhe-közepes intenzitásúak és átmenetiek.^{10,23}

A PIONEER 6 ún. premarketing szív-érrendszeri (kardiovaszkuláris, CV) biztonságossági vizsgálat volt, a medián követési idő 15,9 hónapnak adódott. A 3 pontos MACE vonatkozásában a hazard ratio értéke 0,79 (0,57–1,11) volt, ami non-inferioritásnak felelt meg, vagyis az orális szemaglutid biztonságos, nem fokozza a CV események kockázatát. A tervezetten alacsony eseményszám nem volt alkalmas a superioritás igazolására.²⁵ Erre a célra a jelenleg folyamatban lévő, közel tízezer beteg bevonásával tervezett SOUL klinikai vizsgálat szolgál.²⁶

Összefoglalva, az orális szemaglutid esetében használt technika forradalmasíthatja a biológiailag aktív peptidekkel való kezeléseket azáltal, hogy lehetővé teszi a peptid orális bejuttatását.²⁷ Az orális kezelés az injektábilis kezelésekkel összehasonlítva jobb perzisztenciával járhat, az orális kezelés jobb elfogadása akár a betegség korábbi szakaszában történő hatékony kezelést is lehetővé tehet, mely esetben a betegek már korán profitálhatnak a GLP-1-receptoragonista kezelésből. Az orális szemaglutid – az injektábilis készítményhez hasonlóan – hatékony készítmény mind a glikémiás kontroll, mind a testsúly vonatkozásában. Biztonságosságát is komplex klinikai vizsgálati program támasztja alá.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Fosgerau K, Hoffmann T: Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today* 2015; 20(1): 122-128. doi: 10.1016/j.drudis.2014.10.003
2. Usmani SS, Bedi G, Samuel JS, et al.: THPdb: Database of FDA-approved peptide and protein therapeutics. *PLoS One* 2017; 12(7): e0181748. doi: 10.1371/journal.pone.0181748
3. Molnár GA, Sziájtó I, Wittmann I: Inhalációs inzulinkezelés: pro és kontra. *Lege Artis Med* 2008; 18(8): 230-234.
4. Oleck J, Kassam S, Goldman JD: Commentary: Why was inhaled insulin a failure in the market? *Diabetes Spectr* 2016; 29(3): 180-184. doi: 10.2337/diaspect.29.3.180
5. La Sala L, Pontiroli AE: New fast acting glucagon for recovery from hypoglycemia, a life-threatening situation: Nasal powder and injected stable solutions. *Int J Mol Sci* 2021; 22(19): 1-14. doi: 10.3390/ijms221910643
6. Twarog C, Fattah S, Heade J, et al.: Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (c10). *Pharmaceutics* 2019; 11(2): 78. doi: 10.3390/pharmaceutics11020078
7. Park K, Kwon IC, Park K: Oral protein delivery: Current status and future prospect. *React Funct Polym* 2011; 71(3): 280-287. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2010.10.002
8. National Center for Biotechnology Information: PubChem Compound Summary for CID 23669833, Salcaprozate sodium. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Salcaprozate-sodium>
9. Fattah S, Ismael M, Murphy B, et al.: Salcaprozate sodium (SNAC) enhances permeability of octreotide across isolated rat and human intestinal epithelial mucosae in Ussing chambers. *Eur J Pharm Sci* 2020; 154(May): 105509. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105509
10. Powell J, Piszczatoski C, Taylor JR: Oral semaglutide: The first-available noninjectable glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Clin Ther* 2020; 42(10): 2100-2116. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.017
11. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009
12. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al.: Correction to: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221-228. *Diabetologia* 2020; 63(8): 1667. doi: 10.1007/s00125-020-05151-2

13. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kóriszmézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. doi: 10.24121/dh.2020.14
14. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al.: Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med* 2018; 10(467): eaar7047. doi: 10.1126/scitranslmed.aar7047
15. Bækdal TA, Donsmark M, Hartoft-Nielsen ML, et al.: Relationship between oral semaglutide tablet erosion and pharmacokinetics: A pharmacoscintigraphic study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10(5): 453-462. doi: 10.1002/cpdd.938
16. Rybelsus alkalmazási előírás. Novo Nordisk 2022; pp. 1-46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_hu.pdf
17. Overgaard RV, Navarria A, Ingwersen SH, et al.: Clinical pharmacokinetics of oral semaglutide: analyses of data from clinical pharmacology trials. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(10): 1335-1348. doi: 10.1007/s40262-021-01025-x
18. Lingvay I, Leiter LA: Use of GLP-1 RAs in cardiovascular disease prevention: A practical guide. *Circulation* 2018; 137(21): 2200-2202. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032759
19. Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, et al.: Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol* 2018; 58(10): 1314-1323. doi: 10.1002/jcph.1131
20. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, et al.: Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(12): 1571-1580. doi: 10.1007/s40262-018-0649-2
21. Kane MP, Triplitt CL, Solis-Herrera CD: Management of type 2 diabetes with oral semaglutide: Practical guidance for pharmacists. *Am J Heal Pharm* 2021; 78(7): 556-567. doi: 10.1093/ajhp/zxaa413
22. Boye K, Ross M, Mody R, et al.: Patients' preferences for once-daily oral vs. once-weekly injectable diabetes medications: The REVISE study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2): 508-519. doi: 10.1111/dom.14244
23. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T: A Pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs* 2021; 81(9): 1003-1030. doi: 10.1007/s40265-021-01499-w
24. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al.: Oral semaglutide vs. subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394(10192): 39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.: Oral Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
26. A heart disease study of semaglutide in patients with type 2 diabetes. [cited 2022 Jul 28]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>
27. Seidu S, Mellbin L, Kaiser M, et al.: Will oral semaglutide be a game-changer in the management of type 2 diabetes in primary care? *Prim Care Diabetes* 2021; 15(1): 59-68. doi: 10.1016/j.pcd.2020.07.011