

Az orális szemaglutid terápia helye a mindennapi gyakorlatban

Lengyel Csaba dr.¹

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes
- GLP-1-receptoragonista
- korai multifaktoriális rizikókontroll
- orális szemaglutid

Összefoglalás

Számos evidencia igazolta, hogy a 2-es típusú diabetesz krónikus (mikro- és makro-) vaszkuláris szövődményei ugyan jelentősen visszaszoríthatók, illetve megelőzhetők a korán bevezetett, célértékorientált, multifaktoriális rizikókontrollal, ennek bevezetése mégis gyakran késik vagy elmarad. A komplex kockázatcsökkentő stratégiát szem előtt tartó antidiabetikum-választásnál kedvező helyzetben vannak a holisztikus hatásspektrummal rendelkező GLP-1-receptoragonisták. Ugyanakkor a betegek többsége a betegségkarrier korai fázisában ódzkodik az injekciós kezeléstől. Ennek az ellentmondásnak a feloldására, a GLP-1-RA kezelés korai elfogadásának elősegítése céljából fejlesztették ki a szemaglutidtablettát. A korán, metformin után bevezetett orális szemaglutid-kezelés a korai erélyes glikémiás kontroll kialakítása, a testsúly kedvező befolyásolása, valamint a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat csökkentő célzott kezelés kiegészítése révén jelentősen hozzásegíti 2-es típusú diabeteszes betegeinket a korai multifaktoriális rizikókontroll megvalósulásához, ami ideális pályára állítja őket a hosszú távú prognózis tekintetében.

Key words

- early multifactorial risk control
- GLP-1 receptor agonist
- oral semaglutide
- type 2 diabetes

The importance of cardiometabolic risk reduction in type 2 diabetes mellitus

Accumulated evidence has proven that the chronic (micro- and macro-) vascular complications of type 2 diabetes can be significantly reduced or prevented with an early, target-value driven, multifactorial risk control, but its implementation is often delayed or missed. GLP-1 receptor agonists with a wide spectrum of action are in a favorable position when choosing an antidiabetic drug with a complex

risk reduction strategy in mind. At the same time, the majority of patients shy away from injection treatment in the early phase of their disease. Semaglutide tablets were developed to resolve this contradiction and help the early acceptance of GLP-1-RA treatment. The oral semaglutide treatment introduced early, right after metformin therapy, significantly helps our type 2 diabetic patients to achieve early multifactorial risk control by establishing early tight glycemic control, positively influencing body weight, and supplementing targeted cardiovascular risk factor reduction treatment, thereby improving long-term prognosis.

Jól ismert, hogy a 2-es típusú diabéteszes betegek életkilátásai rosszabbak nem diabéteszes társaiknál. A betegek egyharmada kardiovaszkuláris betegségben szenved,^{1,2} amely az esetek 85–90%-ában atherosclerotikus eredetű.^{1,2} T2DM-es betegeknél hozzávetőlegesen megkétszereződik a miokardiális infarktus és a stroke kialakulásának kockázata,³ és ennek következtében évekkal korábban halnak meg a nem diabéteszesekhez képest.⁴

Számos evidencia igazolta, hogy a 2-es típusú diabétesz krónikus (mikro- és makro-) vaszkuláris szövődményei jelentősen visszaszoríthatók, illetve megelőzhetők a korán bevezetett, célértékorientált, multifaktoriális rizikókontrollal, ennek megkezdése mégis gyakran késik, illetve elmarad. A UKPDS vizsgálat hosszú távú utánkövetése hívta fel a figyelmet a korai erélyes glikémiás kontroll jelentőségére, a betegségkarrier korai fázisában kialakított közel normális anyagcsere-állapot hosszú távon kifejtett előnyös hatására, ami glikémiás örökség (legacy effect) néven vonult be a szakirodalomba.^{5,6} Ennek ellenére, egy friss tanulmány szerint a vércukorcsökkentő terápia intenzifikálására csak átlagosan 8,0%-os HbA_{1c} felett kerül sor, függetlenül attól, hányadik vonalbeli anti-diabetikus kezelés bevezetéséről van szó.⁷

A vérnyomáscsökkentő és a lipidcsökkentő kezelés vonatkozásában is leírták a „legacy” effektust. Ezen vizsgálatokban egyrészt a korai erélyes célértékre kezelésre, másrészt az előnyös vaszkuláris kimeneti eredmények tartós fennállására hívták fel a figyelmet.^{8,9,10} Emellett, hasonlóan az anti-diabetikus kezeléshez, a vérnyomáscsökkentő és a lipidcsökkentő kezelés vonatkozásában éppúgy jelen van a klinikai inercia.^{11,12} Valójában tehát multifaktoriális terápiás inerciáról beszélhetünk,¹³ amelynek leküzdése, a korai, erélyes, multifaktoriális

rizikófaktorokkontroll hatékony megvalósítása alapvető fontosságú a T2DM-es betegek kezelésében.¹⁴

A korai multifaktoriális rizikócsökkentést szem előtt tartva anti-diabetikum-választásnál kedvező helyzetben vannak a GLP-1-receptoragonisták: erőteljes glikémiás hatásuk van, érdemben csökkentik a testsúlyt, mérsékelik a szisztolés vérnyomást, kedvezően befolyásolják a lipidprofilt, továbbá gyulladáscsökkentő, valamint direkt érprotektív hatással is rendelkeznek.^{15,16} Ugyanakkor a betegek többsége a betegségkarrier korai fázisában ódzkodik az injekciós kezeléstől, ami a szűrés kellemetlenségén túl abból is adódik, hogy az injekciós terápiát a betegség előrehaladott stádiumával kötik össze.¹⁷ Ennek az ellentmondásnak a feloldására, a GLP-1-RA kezelés korai elfogadásának elősegítése céljából fejlesztették ki a szemaglutidtablettát.¹⁸ A tablettás forma kifejlesztése kivételes technikai bravúr, hiszen egy peptid tápcsatornából való felszívódása felnőttkorban fiziológiai körülmények között nem képzelhető el. Az orális szemaglutid hatásspektruma szorosan korrelál a már jól ismert, heti egyszeri szubkután szemaglutidéval. Napi 14 mg szemaglutid bevétel mellett átlagosan akár 1,4 százalékpontos HbA_{1c}-csökkenés,¹⁹ 4,3 kg testsúlycsökkenés,²⁰ 5 Hgmm-es szisztolés vérnyomáscsökkenés,²¹ kedvező lipidelváltozás²¹ és a C-reaktív protein (CRP) 18–37%-os csökkenése^{22,23} érhető el. A glikémiás kontroll jelentős javítása és a testsúly érdemi csökkenése mellett az orális szemaglutid jó kiegészíti az egyidejűleg alkalmazott vérnyomás- és lipidcsökkentő szerek hatását. Így tehát tulajdonképpen egy holisztikus hatásspektrumú tablettás kezelésről van szó, amely jelentősen hozzásegíthet a korai, erélyes, multifaktoriális rizikófaktorokkontroll kialakításához 2-es típusú diabéteszes betegekben.

Az aktuális szakmai ajánlások is a betegségkarrier korai szakaszában helyezik el a GLP-1-receptoragonista kezelést. Az ADA-EASD 2018-ban közzétett, majd 2019-ben frissített konszenzusnyilatkozata szerint metformin-monoterápia elégtelensége esetén, amennyiben manifest atherosclerotikus CV betegség (ASCVD) vagy annak nagy kockázata áll fenn, GLP-1-RA típusú készítmény adása preferált, függetlenül a HbA_{1c}-értéktől. Amennyiben a testsúly vagy a hipoglikémia-kockázat az elsődleges mérlegelési tényező a terápiaválasztásnál, úgy metformin után a GLP-1-RA kezelés szintén optimális választási lehetőség.^{24,25} Az ADA éves kongresszusán már bemutatásra került az új ADA-EASD konszenzus legújabb tervezete, amely a szemaglutidot mind a glikémiás hatékonyság, mind a testsúlycsökkentés szempontjából a leghatékonyabb antidiabetikumok között tervezi feltüntetni.²⁶ A diabétesz vonatkozású európai kardiológiai ajánlás (ESC Guideline, 2019) szintén preferáltan (az SGLT-2-gátlókkal egy szinten) javasolja GLP-1-RA adását ASCVD fennállása vagy annak nagy/igen nagy kockázata esetén a T2DM korai szakaszában, akár már első vonalban is. Bár a terápiás algoritmusban nem került feltüntetésre, az ajánlás szövegében külön utalnak rá, hogy GLP-1-RA kezeléstől elsősorban az ASCVD vonatkozású klinikai események csökkenése, míg SGLT-2-i adásától a szívelégtelenség-eredetű végpontok mérséklése várható.²⁷ Egy neves szerzőkből álló grémium 2021-ben publikált közleményében javasolta bevezetni a „diabetes/disease modifying drugs” (DMD) fogalmát, amelynek körébe a vércukorcsökkentésen túlmutató előnyös hatásokkal rendelkező GLP-1-RA és az SGLT-2-i szereket sorolták be. Ajánlásuk szerint a T2DM gyógyszeres kezelését metformin és egy DMD primer kombinációjával kellene indítani.²⁸

Bár egyre gyakrabban vetődik fel a metformin first line pozíciójának megkérdőjelezése, a szakmai ajánlásokat és a finanszírozási környezetet figyelembe véve a T2DM gyógyszeres kezelését jelenleg realisan metforminnal kell megkezdeni. Metformin-monoterápia elégtelensége esetén előnyös választás orális szemaglutiddal kiegészíteni a terápiát. A CALIBER program eredményeiből tudjuk, hogy T2DM-es betegeknél a CV betegség első manifestációja az esetek 72%-ában atherosclerotikus természetű,^{29,30} így egy antiatherogen tulajdonságokkal rendelkező gyógyszercsoporttól, nevezetesen a GLP-1-RA-któl jelentős

előny várható. Ha a beteg már DPP-4-gátlót szed a metformin mellett, úgy megfontolandó a DPP-4-gátlót szemaglutidtablettára cserélni. A csere révén a betegek egy előnyösebb inkretin típusú szert kapnak, akár a glikémiás hatékonyságot, akár a testsúlyra kifejtett hatást, akár az egyéb CV rizikófaktorokra kifejtett hatást nézzük.

Az orális szemaglutid biztonságossági profilja nem tér el a GLP-1-receptoragonistáknál megismerttől. A betegek a PIONEER klinikai programban alapvetően jól tolerálták a kezelést. Orális szemaglutid alkalmazásánál a többi GLP-1-RA-hoz hasonlóan elsősorban gasztrointesztinális mellékhatások fordulnak elő, ezek közül leggyakrabban – az esetek kb. 15%-ában – a hányinger említhető. Ez jellemzően a kezelés korai időszakában jelentkezik, enyhe-közép intenzitású és az idő előrehaladtával múlik. Hipoglikémia a glükózdependens hatásmechanizmusból következően monoterápiás alkalmazás vagy nem hipoglikemizáló antidiabetikummal való kombinálás esetén gyakorlatilag nem fordul elő. Hipoglikemizáló antidiabetikum mellé történő adás esetén viszont a szóban forgó szulfonilura vagy inzulin típusú szer dózisének csökkenteni kell.^{31,32}

A többi GLP-1-RA-hoz hasonlóan az orális szemaglutid dózisát fokozatosan kell feltitralni a gasztrointesztinális mellékhatások minimalizálása, illetve elkerülése céljából. A kezdő adag naponta 1×3 mg, amit egy hónap után napi 1×7 mg-ra kell növelni. Újabb egy hónap elteltével a dózis napi 1×14 mg-ra emelhető a glikémiás kontroll további javítása érdekében.³²

A szemaglutidtablettát éhgyomorra kell bevenni, célszerűen a felkelést követően. A tablettát legfeljebb 1,2 dl-nek megfelelő, fél pohár vízzel kell bevenni és egészben kell lenyelni. Ezt követően legalább 30 percet kell várni, mielőtt étel, ital fogyasztására vagy bármely más gyógyszer bevitelére kerül sor.³² Összességében a szemaglutidtablettá bevétele jól beilleszthető a betegek reggeli rutinjába.

Az szemaglutidtablettá kifejlesztése jelentős előrelépés a T2DM kezelésében. A tablettá formátum a betegek számára elősegíti a GLP-1-RA kezelés korai elfogadását. A korán, metformin után bevezetett GLP-1-RA kezelés holisztikus hatásspektumával jelentősen hozzásegít a korai, erélyes, multifaktoriális rizikófaktorok kontroll kialakításához, ezzel ideális pályára állítja betegeinket a hosszú távú prognózis tekintetében.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al.: Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
2. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al.: CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0
3. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al.: Emerging Risk Factors Collaboration: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
6. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al.: Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2231-2237. doi: 10.2337/dc20-2439
7. Lautsch D, Boggs R, Wang T, et al.: Individualized HbA_{1c} goals, and patient awareness and attainment of goals in type 2 diabetes mellitus: A real-world multinational survey. *Adv Ther* 2022; 39: 1016-1032. doi: 10.1007/s12325-021-01985-3
8. Parving HH, Smidt UM, Andersen AR, et al.: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 321: 1175-1178. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92462-5
9. Kostis WJ, Thijs L, Richart T, et al.: Persistence of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of blood pressure-lowering medications. *Hypertension* 2010; 56: 1060-1068. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160291
10. Kostis WJ, Moreyra AE, Cheng JQ, et al.: Continuation of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 97-104. doi: 10.1016/j.jacl.2011.01.006
11. Okonofua EC, Simpson KN, Jesir A, et al.: Therapeutic inertia is an impediment to achieving the health people 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345-351. doi: 10.1161/01.HYP.0000200702.76436.4b
12. Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al.: Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized pan-regional surveys on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHUS). *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 567-587. doi: 10.5551/jat.31179
13. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK: Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(6): 1337-1341. doi: 10.1111/dom.13243
14. Khunti K, Aroda VR: Coming full circle: prioritizing early glycemic control to reduce microvascular and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 766-768. doi: 10.2337/dci21-0064
15. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al.: GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
16. Sharma A, Verma S: Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2020; 44(1): 93-102. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.09.003
17. 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
18. Rasmussen MF: The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2020; 11(2): 76-86. doi: 10.1007/s13340-019-00423-8
19. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al.: PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42(9): 1724-1732. doi: 10.2337/dc19-07
20. 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
21. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
22. Rosenstock J, Capehorn M, De Remigis A, et al.: Semaglutide reduces high-sensitivity CRP levels across different treatment formulations: Exploratory analyses of SUSTAIN 3 and PIONEER 1, 2 and 5 trials. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(Suppl. 1): 1607. doi: 10.1016/S0735-1097(21)02964-8
23. Mosenzon O, Capehorn M, De Remigis A, et al.: Semaglutide reduces hsCRP levels across different treatment settings: post hoc analyses of SUSTAIN and PIONEER trials. *Diabetologia* 2021; 64(Suppl. 1): S95-S96. doi: 10.1007/s00125-021-05519-y
24. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.: 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* 2018; 61(12): 2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
25. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al.: 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. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w
26. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: ADA-EASD Consensus Report 2022. <https://professional.diabetes.org/content-page/management-hyperglycemia-type-2-diabetes-ada-easd-consensus-report-2022>
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
28. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al.: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 92. doi: 10.1186/s12933-021-01281-y
29. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al.: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105-113. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
30. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(4): 306-314. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.001
31. 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
32. Rybelsus alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_hu.pdf