

SEMAGLUTID – PRVI PERORALNI AGONIST RECEPTORJEV GLP-1 ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

SEMAGLUTIDE – THE FIRST ORAL GLP-1 RECEPTOR AGONIST FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

AVTORJI / AUTHORS:

Marija Jovanović¹

Eva Jančič¹

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.^{1,2}

prof. dr. Andrej Janež, dr. med.^{1,2}

doc. dr. Mojca Lunder, dr. med.^{1,2}

*1 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

*2 Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.lunder@kclj.si

POVZETEK

Ključnega pomena za obvladovanje sladkorne bolezni tipa 2 sta čim boljša urejenost glikemije in nadzor pridruženih bolezni, kjer je poleg nefarmakoloških ukrepov potrebno pravočasno ter pravilno stopnjevanje farmakološkega zdravljenja. Ena izmed dosedanjih ovir pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 z agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) je bil način aplikacije, saj so bili zaradi polipeptidne sestave le v obliki injektabilnega zdravljenja. Od leta 2019 je v klinični uporabi na voljo prvi in edini agonist receptorjev GLP-1 v peroralni obliki – semaglutid. Molekula je zaradi strukturnih sprememb in tehnološke obdelave tablete odporna na razgradnjo v kislem okolju želodca, ima pa primerljivo delovanje kot v obliki injektabilnega zdravljenja. Peroralni semaglutid učinkovito izboljša urejenost glikemije ter zniža telesno maso, izkazal se je za srčno-žilno varno zdravilo. Prispevek opisuje mehanizem delovanja agonistov receptorjev GLP-1, razvoj peroralnega semaglutida, navodila za njegovo odmerjanje ter podatke raziskav njegovih učinkovitosti in varnosti.

KLJUČNE BESEDE:

agonisti receptorjev GLP-1, antidiabetično zdravljenje, peroralni semaglutid, sladkorna bolezen tipa 2

ABSTRACT

Optimal glycemic control and multifactorial treatment are important for type 2 diabetes control. Non-pharmacological treatment is the mainstay of antihyperglycemic treatment, but it usually merits timely escalation of pharmacological intervention. One of the barriers to pharmacological treatment with GLP-1 receptor agonists was injectable treatment due to their polypeptide composition. In 2019, the first and only oral GLP-1 receptor agonist – semaglutide, was introduced to clinical use. Due to structural modifications and technological processing of the tablet, the molecule is resistant to degradation in the acidic gastric environment and has a comparable effect as in the form of injectable treatment. Oral semaglutide was effective in improving glycemic control and reducing body weight, and proven for its cardiovas-



cular safety. The present article describes the mechanism of action of GLP-1 receptor agonists, the development of oral semaglutide, dosing instructions and data from studies of its efficacy and safety.

KEY WORDS:

antihyperglycaemic treatment, GLP-1 receptor agonists, oral semaglutide, type 2 diabetes

1 UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 predstavlja velik javnozdravstveni problem, incidenca in prevalenca tako v Sloveniji kot tudi v svetu naraščata (1, 2). Zaradi sladkorne bolezni tipa 2 in njenih zapletov letno umre štiri milijone ljudi, med njimi je vsaj polovica mlajših od 60 let (1). Ključnega pomena za obvladovanje sladkorne bolezni sta njeno zgodnje odkrivanje in zdravljenje z namenom doseganja ciljne urejenosti glikemije.

Temelj zdravljenja, od postavitve diagnoze sladkorne bolezni tipa 2 dalje, je sprememba življenjskega sloga (nefarmakološki ukrepi). Če s slednjimi ne dosežemo ustrezne urejenosti glikemije, je potrebno stopenjsko uvajanje zdravljenja z zdravili (farmakološko zdravljenje). Učinkovina prvega izbora je metformin, ki pa ga je pogosto potrebno nadgraditi z uvedbo dodatnih antidiabetičnih zdravil v dvo- ali večstopenjskem zdravljenju (3–6). V zadnjem času zaradi svojih dokazanih srčno-žilnih in ledvičnih dobrot na pomenu pridobivajo zdravila iz skupin zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalnega sistema 2 (SGLT-2, *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*) in agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Najnovejša priporočila Ameriškega diabetološkega združenja (ADA, *American Diabetes Association*) iz leta 2022 svetujejo, da navedena zdravila lahko pridružimo metforminu v zdravljenju prvega izbora pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in pridruženimi stanji (srčno popuščanje, kronična ledvična bolezen, aterosklerotična srčno-žilna bolezen oz. prisotnost dejavnikov tveganja za razvoj srčno-žilnih in ledvičnih bolezni) (3).

Zdravila iz skupine agonistov receptorjev GLP-1 so bila zaradi svoje polipeptidne sestave do nedavnega dostopna le v obliki podkožnega injektabilnega zdravljenja. Od leta 2019 je raziskovalni preboj omogočil farmacevtsko obliko

agonista receptorjev GLP-1 v obliki tablete, to je peroralnega semaglutida (7, 8).

Prispevek opisuje mehanizem delovanja agonistov receptorjev GLP-1, razvoj prvega peroralnega agonista receptorjev GLP-1, njegovo učinkovitost na glikemične in druge parametre, podatke o njegovi varnosti in neželene učinke, ki so bili na voljo do objave prispevka.

2 MEHANIZEM DELOVANJA AGONISTOV RECEPTORJEV GLP-1

Agonisti receptorjev GLP-1 so polipeptidi, ki posnemajo delovanje endogenega inkretina GLP-1. Inkretini so skupina polipeptidnih hormonov enteroendokrinih celic tankega črevesa, ki po hranjenju spodbujajo izločanje inzulina. Med njimi sta najpomembnejša GLP-1 in od glukoze odvisni inzulinotropni peptid (GIP). Odgovorni so za t. i. inkretinski učinek, za katerega je značilno večje izločanje inzulina iz β -celic trebušne slinavke po peroralnem zaužitju glukoze v primerjavi z venskim injiciranjem glukoze. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je inkretinski učinek oslavljen, kar prispeva k pojavu postprandialne hiperglikemije. Inkretini vplivajo na več kot 70 % celotnega izločanja inzulina iz trebušne slinavke pri posameznem obroku, zavirajo tudi izločanje glukagona. Dodatno povečajo privzem glukoze v mišice in zmanjšajo glukoneogenezo v jetrih, zavirajo praznjenje želodca in z neposrednim učinkom na hipotalamus povečajo občutek sitosti ter zmanjšajo občutek lakote, kar vodi do manjšega vnosa hranil in zmanjšanja telesne mase (9, 10).

Ko je raven sladkorja v krvi nizka, agonisti receptorjev GLP-1 prenehajo spodbujati izločanje inzulina, zato ne povečajo tveganja za hipoglikemije. Agonisti receptorjev GLP-1 imajo tudi druge ugodne učinke, in sicer znižajo koncentracijo trigliceridov in lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL, *very low density lipoproteins*) ter blago znižajo sistolni krvni tlak. Nekateri imajo tudi dokazan učinek na zmanjšanje umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov (8, 11). Zato so glede na zadnja priporočila ADA agonisti receptorjev GLP-1 pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo oz. kronično ledvično boleznijo priporočeni kot učinkovine izbora v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, ne glede na predhodno zdravljenje z metforminom (3).

Agonisti receptorjev GLP-1 so zaradi sprememb v aminokislinski sestavi v peptidni verigi odporni na razgradnjo z

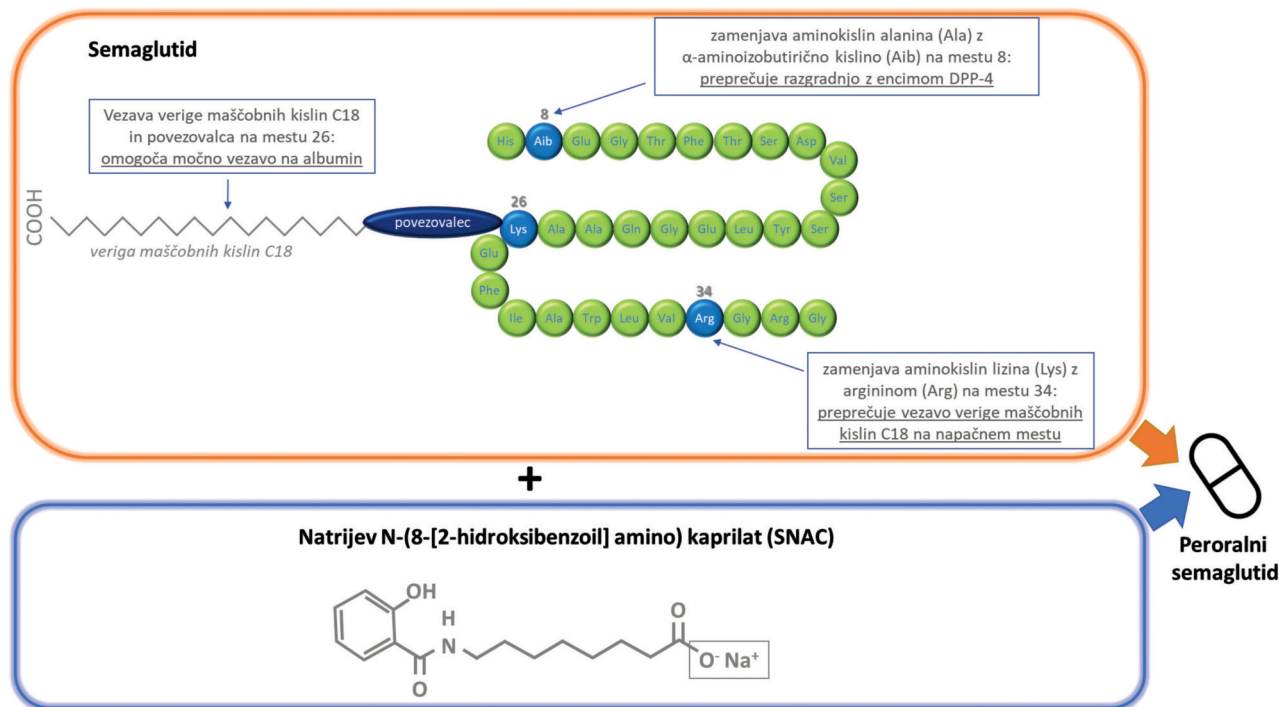
encimom dipeptidil peptidazo 4 (DPP-4). Medsebojno se razlikujejo po strukturi in farmakokinetičnih lastnostih (7). V uporabi je že šest agonistov receptorjev GLP-1, ki pa jih apliciramo v obliki injektabilnega zdravljenja. V letu 2019 so za klinično uporabo odobrili tudi prvi peroralni agonist receptorjev GLP-1 – peroralni semaglutid, ki je bil pred tem na voljo le v obliki enkrat tedenskega podkožnega injektabilnega zdravljenja (12).

3 STRUKTURA MOLEKULE PERORALNEGA SEMAGLUTIDA

Semaglutid je dolgodelujoči analog humanemu GLP-1, ki je dostopen v obliki podkožnega injektabilnega zdravljenja, od leta 2019 pa tudi v obliki za peroralno uporabo. Peroralna aplikacija peptidov, kamor spada tudi semaglutid, predstavlja velik izziv za farmacevtsko industrijo, saj v prebavi prihaja do njihove encimske in kislinske razgradnje, prav tako je omejena prepustnost preko epitelijske prebave (13).

Struktura semaglutida je v 30 aminokislinah identična človeškemu, endogenemu GLP-1 (94-odstotna homologija z nativnim GLP-1), razlikuje pa se v treh strukturnih prilagoditvah, ki omogočajo podaljšano delovanje. Prva je zamenjava alanina (Ala) z α -aminoizobutirično kislino (Aib) na mestu 8, kar prepreči njegovo razgradnjo z DPP-4. Naslednja je dodatek povezovalca in C18 verige maščobnih kislin na lizin (Lys) na mestu 26, kar omogoča močno vezavo na albumin. Povečana afiniteta za vezavo na albumin omogoča dolg razpolovni čas (7 dni) in upočasni izločanje preko ledvic. Tretja prilagoditev molekule je zamenjava lizina (Lys) z argininom (Arg) na mestu 34, kar izboljša stabilnost molekule semaglutida, s tem da prepreči napačno vezavo C18 verige maščobnih kislin na lizin (Lys). Omenjene strukturne spremembe ustvarijo učinkovit in dolgodelujoč analog receptorjev GLP-1. Molekularna struktura semaglutida je prikazana na sliki 1 (12, 14).

Za izboljšanje biološke uporabnosti peroralnega semaglutida mu je dodana molekula natrijevega N-(8-[2-hidroksibenzoil] amino) kaprilata (SNAC), v odmerku 300 mg. Slednji ima pufrsko sposobnost, ki v želodcu lokalno na mestu razgradnje tablete zviša pH in tako zaščiti semaglutid pred proteolizno razgradnjo in denaturacijo zaradi kislega okolja



Slika 1: Molekularna struktura semaglutida v tableti. Povzeto po (7, 18).

Figure 1: Molecular structure of semaglutide in a tablet. Adopted from (7, 18).

želodca. Poleg tega SNAC pospeši absorpcijo semaglutida preko želodčne sluznice (14). Peptidi, kot je semaglutid, so hidrofilne molekule, ki fosfolipidnega dvosloja membran v prebavilih ne morejo prečkati s transceličnim transportom. SNAC je hidrofobna molekula, ki je nekovalentno vezana na semaglutid in zviša njegovo lipofilnost ter spodbuja transcelularno absorpcijo preko želodčne sluznice in vstop semaglutida v sistemski krvni obtok. Po prihodu v krvni obtok se molekuli semaglutida in SNAC ločita, kar peroralnemu semaglutidu omogoči podobno delovanje, kot če bi ga injicirali podkožno (12, 14–17).

Absorpcija peroralnega semaglutida poteka v želodcu (14). Razpolovni čas molekule je en teden in je enak ob injektabilnem ali peroralnem zdravljenju. Podkožne aplikacije semaglutida so zato potrebne enkrat tedensko. Pri peroralni aplikaciji je zaradi nizke biološke uporabnosti (ocenjena znaša 1 %) in visokih interindividualnih razlik po izpostavitvi semaglutidu potrebno tableto zaužiti vsak dan. Stanje ravnotežne koncentracije je ob zdravljenju s peroralnim semaglutidom običajno doseženo v prvih štirih do petih tednih zdravljenja, ko se dnevna nihanja izpostavljenosti semaglutidu zmanjšajo (14–16).

4 ODMERJANJE PERORALNEGA SEMAGLUTIDA

V klinični uporabi so na voljo trije odmerki peroralnega semaglutida, in sicer 3, 7 in 14 mg, večanje odmerka pa izvajamo na štiri ali več tednov. Kot uvajalni odmerek uporabljamo odmerek 3 mg dnevno, ki nima zadostnega terapevtskega učinka, namenjen pa je omejevanju neželenih učinkov. V terapevtske namene in kot vzdrževalno terapijo uporabljamo odmerek 7 in 14 mg. Uvajanje peroralnega semaglutida poteka s počasnim stopnjevanjem. Začetni uvajalni odmerek (3 mg enkrat dnevno) po enem mesecu povišamo na 7 mg enkrat dnevno. Če urejenost glikemije po enem mesecu še vedno ni optimalna, lahko odmerek dodatno zvišamo na 14 mg dnevno (15, 19).

Prilagajanje odmerka peroralnega semaglutida ni potrebno pri osebah s kronično ledvično boleznijo blage do zmerne stopnje. Njegovo uporabo zaenkrat odsvetujemo pri napredovali ledvični okvari (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) < 15 mL/min/1,73 m²) ali pri končni ledvični odpovedi, saj zdravilo pri tej skupini bolnikov ni bilo preskušeno (15). Glede na podatke iz raziskave, v katero so bile vključene osebe z različnimi stopnjami ledvične okvare, je zdravilo

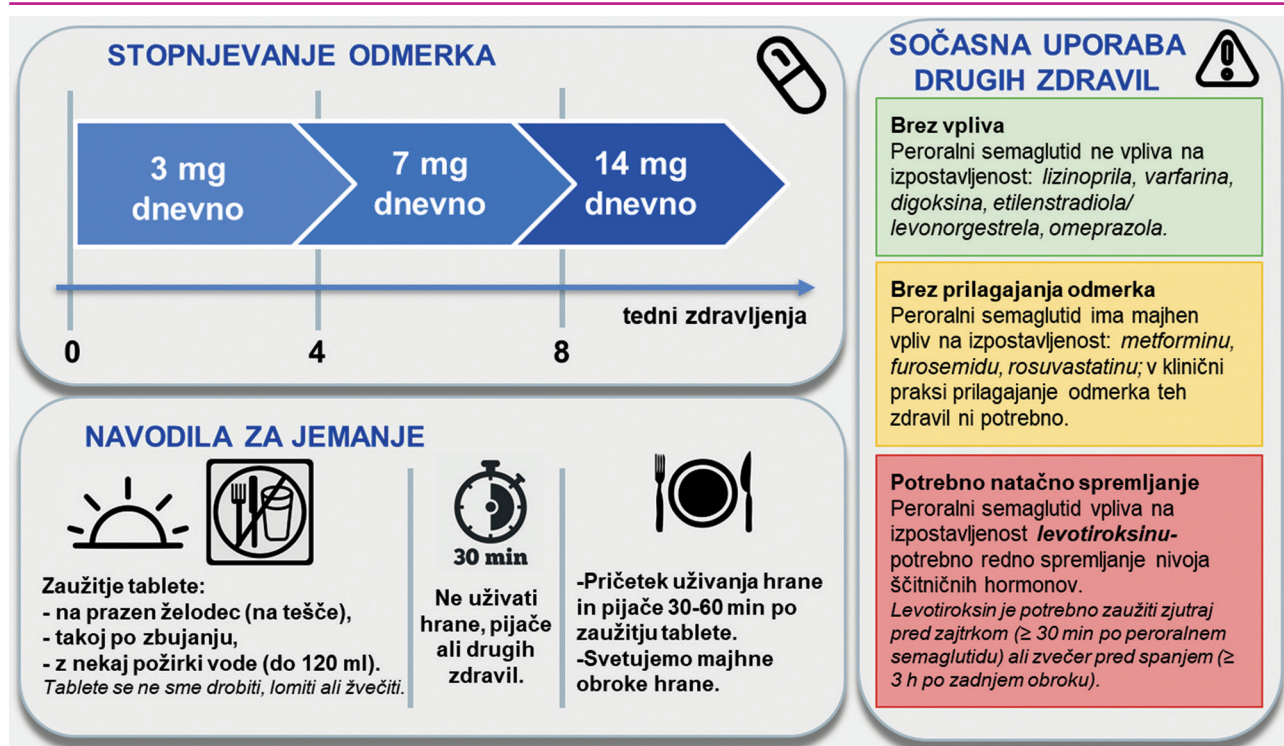
najverjetneje varno tudi pri napredovali ledvični okvari (20). Ob jetrni okvari odmerka peroralnega semaglutida ni potrebno prilagajati (15, 19).

5 NAVODILA ZA JEMANJE PERORALNEGA SEMAGLUTIDA

Tableto peroralnega semaglutida je potrebno zaužiti enkrat dnevno, običajno zjutraj, po šestih do desetih urah teščnosti. Zaužitje tablete je priporočeno z le nekaj požirki navadne vode, katere količina ne sme presegati 120 mL. Tableto je potrebno pogoltniti celo (brez žvečenja, lomljenja ali drobljenja). Po zaužitju tablete semaglutida mora bolnik počakati vsaj 30 minut in v tem času ne sme zaužiti hrane, pijače ali drugih peroralnih zdravil (19, 21). Način odmerjanja in navodila za jemanje prikazuje slika 2. Raziskave so namreč pokazale, da je absorpcija peroralnega semaglutida slabša, če bolnik zaužije hrano ali pijačo v prvih 30 minutah po zaužitju tablete. Poleg hrane na absorpcijo peroralnega semaglutida vpliva tudi prisotnost drugih zdravil v želodcu. V izogib neželenim učinkom na prebavila (npr. slabost, bruhanje) po uvedbi zdravljenja s peroralnim semaglutidom svetujemo zaužitje manjših količin hrane ob obrokih, priporočena je tudi takojšnja prekinitev hranjenja ob prvih znakih sitosti, saj lahko nadaljevanje privede do bruhanja (15). Ko so proučevali vpliv bolezni zgornjih prebavil (npr. gastritis) na izpostavljenost peroralnemu semaglutidu, razlik v absorpciji niso zaznali (14, 19).

6 INTERAKCIJE

Zdravljenje s peroralnim semaglutidom v raziskavah ni vplivalo na izpostavljenost lizinopri, varfarina, digoksina (22) ali etinilestradiola/levonorgestrela (23). Zdravljenje s peroralnim semaglutidom je povečalo izpostavljenost metforminu (22), furosemidu in rosuvastatinu (23), vendar glede na podatke iz raziskav večja izpostavljenost navedenim zdravilom ni bila klinično pomembna. Peroralni semaglutid poveča izpostavljenost levotiroksinu, zato sta ob zdravljenju z levotiroksinom po uvedbi peroralnega semaglutida potrebna pogostejše spremljanje ravni ščitničnih hormonov in morebitna prilagoditev odmerka levotiroksina glede na laboratorijske izvide (15, 24).



Slika 2: Stopnjevanje odmerka peroralnega semaglutida, navodila za jemanje in možne interakcije z drugimi zdravili. Povzeto po (15, 19).
Figure 2: Dose escalation of oral semaglutide, instructions for patients and possible interactions with other concomitant medications.
Adopted from (15, 19).

7 UČINKOVITOST

Učinkovitost in varnost peroralnega semaglutida so sistematično proučili v raziskavah PIONEER (*Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment*); rezultati o učinkovitosti so prikazani v preglednici 1. Rezultati raziskav kažejo, da zdravljenje z najvišjim odmerkom peroralnega semaglutida prispeva k pomembnemu zmanjšanju glikiranega hemoglobina (HbA1c), in sicer tako v primerjavi s placebom kot v primerjavi z drugimi peroralnimi antidiabetičnimi učinkovinami (25–30). Raziskave PIONEER so bile zasnovane, da proučijo učinkovitost peroralnega semaglutida na zmanjšanje HbA1c in telesno maso ter njegovo varnost pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 različnega trajanja in z različnim predhodnim antidiabetičnim zdravljenjem. V večino raziskav so bili vključeni bolniki, stari 18 let ali več, z dokazano sladkorno boleznijo tipa 2 s trajanjem več kot tri mesece; izhodiščni HbA1c je bil med 7,0 in 9,5 %. Vsi bolniki so bili zdravljeni po standardnem protokolu stopnjevanja odmerka peroral-

nega semaglutida, kjer so odmerki z izhodiščnih 3 mg povečevali v štiritedenskih intervalih na 7 in največ 14 mg dnevno. Šlo je za raziskave faze 3a, ki so bile randomizirane in kontrolirane, primerjale pa so peroralni semaglutid z drugimi učinkovinami ali placebom (31).

V raziskavi PIONEER 1 so bili bolniki s kratkotrajno sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljeni le z nefarmakološkimi ukrepi, primerjalna skupina je prejela placebo; trajanje raziskave je bilo 26 tednov (25). V raziskavah PIONEER 2, 3 in 4 so primerjali učinkovitost in varnost peroralnega semaglutida z zaviralcem SGLT-2 empagliflozinom (25 mg dnevno) (26), zaviralcem DPP-4 sitagliptinom (100 mg dnevno) (27) ali injektabilnim agonistom receptorjev GLP-1 liraglutidom (1,8 mg dnevno) (32) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so že prejeli eno ali dve drugi peroralni antidiabetični zdravili; čas opazovanja je znašal 52 do 78 tednov. V raziskavi PIONEER 7 so uporabili fleksibilno prilagoditev odmerka peroralnega semaglutida: pri posameznem bolniku so prilagodili odmerek glede na glikemično učinkovitost in prenosljivost (pojav neželenih učinkov na prebavila). Peroralni semaglutid so primerjali s sitagliptinom v odmerku 100 mg; čas opazovanja je bil 52 tednov (29).

V raziskavah PIONEER 5 in 8, ki sta trajali 26 oz. 52 tednov, so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 trajanja 14 do 15 let; prejeli so peroralni semaglutid ali placebo kot dodatek predhodnemu antidiabetičnemu zdravljenju (28, 30). V raziskavi PIONEER 8 so vsi bolniki v osnovi prejeli inzulin, odmerke katerega so ob randomizaciji znižali za 20 %, nadaljnje prilagajanje odmerka pa je potekalo med raziskavo (30). V raziskavi PIONEER 5 so imeli bolniki zmerno ledvično okvaro z oGF 30–59 mL/min/1,73 m² (28). Raziskavi PIONEER 9 in 10 sta potekali pri Japoncih. V raziskavi PIONEER 9 so primerjali zdravljenje s peroralnim semaglutidom proti placebo ali liraglutidu, medtem ko so v raziskavi PIONEER 10 primerjali zdravljenje s peroralnim semaglutidom ali dulaglutidom kot dodatek predhodnemu peroralnemu antidiabetičnemu zdravljenju. Obe raziskavi sta trajali 52 tednov (33, 34). Raziskavo PIONEER 6 zaradi njenih posebnosti opisujemo v poglavju 9 o srčno-žilni varnosti peroralnega semaglutida.

Skozi celotni opisani spekter raziskav programa PIONEER se je peroralni semaglutid izkazal kot učinkovit tako v zmanjšanju HbA1c kot telesne mase, z dodatnimi ugodnimi vplivi tudi na druge opazovane parametre, kot so znižanje ravni glukoze na tešče, znižanje krvnega tlaka in indeksa telesne mase (31).

Trenutno je v teku ali že zaključenih, vendar še neobjavljenih, še nekaj raziskav iz skupine PIONEER, in sicer PIONEER 11 (NCT04109547) in PIONEER 12 (NCT04017832), ki proučujeta učinkovitost in varnost peroralnega semaglutida pri Kitajcih, PIONEER PLUS (NCT04707469), ki proučuje dva večja odmerka peroralnega semaglutida (25 in 50 mg), PIONEER TEENS (NCT04596631), ki proučuje učinkovitost in varnost peroralnega semaglutida pri otrocih in najstnikih, ter PIONEER REAL, ki proučuje učinkovitost in varnost peroralnega semaglutida v vsakdanji klinični praksi, pri čemer gre za nabor podatkov bolnikov, ki *per se* niso bili vključeni v nobeno raziskavo (11, 25–30, 32–34).

Preglednica 1: Učinkovitost peroralnega semaglutida v raziskavah PIONEER (*Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment*). Prikazane so spremembe pri terapevtskih odmerkih semaglutida in pri primerjalnih skupinah. Prikazana je stopnja učinkovitosti po 26 tednih opazovanja, saj je bila to pri večini raziskav primarna točka opazovanja, razen pri PIONEER 7, kjer so prikazani podatki po 52 tednih opazovanja. Prirejeno po (31).

Table 1: Efficacy of peroral semaglutide in PIONEER (*Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment*) clinical trials. Changes for the therapeutic doses of peroral semaglutide and comparators are shown. The level of efficacy is shown after 26 weeks of observation, as this was the primary efficacy end point, except for the PIONEER 7, where this point was after 52 weeks of observation. Adopted from (31).

Trajanje slad- korne bolezni	Kratko			Srednje										Dolgo				Srednje								
	3,5 let			7–9 let										14–15 let				6,5–9,5 let								
Ime raz- skave/ primerjalno zdravilo	PIONEER 1 (25)			PIONEER 2 (26)			PIONEER 3 (27)			PIONEER 4 (32)			PIONEER 7 (29)		PIONEER 5 (28)		PIONEER 8 (30)		PIONEER 9 (33)			PIONEER 10 (34)				
	monoterapija			empagliflozin			sitagliptin			liraglutid			fleksibilno odmerjanje		kronična ledvična bolezen		dodatek inzulinu		liraglutid Japonska			dulaglutid Japonska				
Število vklju- čenih bolni- kov	703			822			1864			711			504		324		731		243			458				
Izhodiščni HbA1c (%)	8,0			8,1			8,3			8,0			8,3		8,0		8,2		8,2			8,3				
Primerjana zdravila	Sema		P	Sema		Empa	Sema		Sita	Sema		Lira	P	Sema		Sita	Sema		P	Sema		Lira	P	Sema		Dula
Odmerek (mg)	7	14	/	14	25	7	14	100	14	1,8	/	14	100	14	/	7	14	/	7	14	0,9	/	7	14	0,75	
Zmanjšanje HbA1c (%)	-1,2*	-1,4*	-0,3	-1,3*	-0,9	-1,0*	-1,3*	-0,8	-1,2	-1,1	-0,2	-1,3*	-0,8	-1,0*	-0,2	-0,9*	-1,3*	-0,1	-1,6	-1,8*	-1,4	-0,4	-1,4	-1,7*	-1,4	
Zmanjšanje telesne mase (kg)	-2,3	-3,7*	-1,4	-3,8	-3,7	-2,2*	-3,1*	-0,6	-4,4*	-3,1	-0,5	-2,6*	-0,7	-3,4*	-0,9	-2,4*	-3,7*	-0,4	-1,1*	-2,4*	-0,0	-1,1	-0,9*	-1,6*	-1,0	

HbA1c – glikirani hemoglobin; Sema – peroralni semaglutid; P – placebo; Empa – empagliflozin; Sita – sitagliptin; Lira – liraglutid; Dula – dulaglutid; * statistično pomembne spremembe

8 VARNOST IN NEŽELENI UČINKI

Peroralni semaglutid je varna učinkovina, z varnostnim profilom, podobnim ostalim agonistom receptorjev GLP-1. Najpogosteje opisani neželeni učinki so prebavne motnje: slabost, driska, bruhanje, občasno zaprtje, pa tudi dispepsija in bolečina v zgornjem delu trebuha. Delež neželenih učinkov raste z večanjem odmerka in z neupoštevanjem intervala stopnjevanja zdravljenja. Večino neželenih učinkov bolniki sicer opišejo kot blage do zmerne in prehodne narave in ne botrujejo prenehanju zdravljenja; bolniki so v raziskavah PIONEER prenehali z zdravljenjem v manj kot 15 % (31). Neželeni učinki na prebavila so se pri zdravljenju s semaglutidom 1,0 mg v obliki injektabilnega zdravljenja pojavili pri primerljivem deležu bolnikov (14–16). Med drugimi neželenimi učinki sta najpogostejša nazofaringitis in simptomi, podobni kot pri gripi, ki pa so se v raziskavah PIONEER pojavljali v enakih deležih pri bolnikih, zdravljenih s peroralnim semaglutidom ali primerjano učinkovino (31). Frekvenco neželenih učinkov v raziskavah skupine PIONEER prikazuje preglednica 2.

Zdravljenje z agonisti receptorjev GLP-1 je lahko povezano s povečanjem tveganja za medularni karcinom ščitnice. Zato predpisovanje odsvetujemo pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo medularnega karcinoma ščitnice in pri bolnikih z multiplo endokrino neoplazijo tipa 2 (MEN2). V raziskavah PIONEER so beležili nekaj primerov akutnega pankreatitisa, česar pa v nedavni metaanalizi niso potrdili (35). Pojavnost hude ali simptomatske hipoglikemije je pri zdravljenju s peroralnim semaglutidom majhna in je primerljiva zdravljenju z ostalimi agonisti receptorjev GLP-1, zaviralci SGLT-2, zaviralci DPP-4 ali placebom (14). Hude hipoglikemije so opisali predvsem v primerih sočasnega zdravljenja s sulfonilsečnino ali inzulinom (27–30, 33, 34). V dvoletni raziskavi so pri skupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, ki je prejela semaglutid v obliki injektabilnega zdravljenja, v večjem deležu beležili poslabšanje diabetične retinopatije v primerjavi s placebom (3 % proti 1,8 %) (36). Poslabšanje diabetične retinopatije je najverjetneje povezano s hitrim izboljšanjem urejenosti glikemije. Pri zdravljenju s peroralnim semaglutidom metaanaliza raziskav ni pokazala povečanega tveganja za diabetično retinopatijo, izkazalo pa se je, da je nekoliko večji trend pojavnosti le-te pri osebah, starejših od 60 let, pri katerih sladkorna bolezen traja deset let ali več (37).

Preglednica 2: Pregled pojavnosti neželenih učinkov peroralnega semaglutida v raziskavah PIONEER (Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment). Prirejeno po (31).

Table 2: Summary of adverse side effects in PIONEER (Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment) clinical trials. Adapted from (31).

Ime raziskave (število vključenih bolnikov)	Skupina zdravljenja (število vključenih bolnikov v posamezno skupino)	Število bolnikov z neželenimi učinki (delež bolnikov)	Število bolnikov s hudimi neželenimi učinki (delež bolnikov)	Število bolnikov z resnimi neželenimi učinki (delež bolnikov)	Neželeni učinki, ki so vodili do prekinitve zdravljenja (delež bolnikov)		Število bolnikov, ki so doživeli hipoglikemijo (delež bolnikov)
					Celokupno	Prebavni	
PIONEER 1 (703) (25)	Sema 3 mg (175)	101 (58 %)	8 (5 %)	5 (3 %)	4 (2 %)	3 (2 %)	5 (3 %)
	Sema 7 mg (175)	93 (53 %)	1 (1 %)	3 (2 %)	7 (4 %)	4 (2 %)	2 (1 %)
	Sema 14 mg (175)	99 (57 %)	3 (2 %)	2 (1 %)	13 (7 %)	9 (5 %)	1 (1 %)
	Placebo (178)	99 (56 %)	5 (3 %)	8 (4 %)	4 (2 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
PIONEER 2 (822) (26)	Sema 14 mg (410)	289 (70 %)	24 (6 %)	27 (7 %)	44 (11 %)	33 (8 %)	7 (2 %)
	Empa 25 mg (409)	283 (69 %)	23 (6 %)	37 (9 %)	18 (4 %)	3 (1 %)	8 (2 %)
PIONEER 3 (1864) (27)	Sema 3 mg (466)	370 (79 %)	47 (10 %)	64 (14 %)	26 (6 %)	11 (2 %)	23 (5 %)
	Sema 7 mg (464)	363 (78 %)	37 (8 %)	47 (10 %)	27 (6 %)	16 (3 %)	24 (5 %)
	Sema 14 mg (465)	370 (80 %)	40 (9 %)	44 (9 %)	54 (12 %)	32 (7 %)	36 (8 %)
	Sita 100 mg (466)	388 (83 %)	53 (11 %)	58 (12 %)	24 (5 %)	12 (3 %)	39 (8 %)

PIONEER 4 (711) (32)	Sema 14 mg (285)	229 (80 %)	23 (8 %)	31 (11 %)	31 (11 %)	22 (8 %)	2 (1 %)
	Lira 1,8 mg (284)	211 (74 %)	22 (8 %)	22 (8 %)	26 (9 %)	17 (6 %)	7 (2 %)
	Placebo (142)	95 (67 %)	7 (5 %)	15 (11 %)	5 (4 %)	3 (2 %)	3 (2 %)
PIONEER 5 (324) (28)	Sema 14 mg (163)	120 (74 %)	10 (6 %)	17 (10 %)	24 (15 %)	19 (12 %)	9 (6 %)
	Placebo (161)	105 (65 %)	15 (9 %)	17 (11 %)	8 (5 %)	3 (2 %)	3 (2 %)
PIONEER 7 (504) (29)	Sema 3, 7 ali 14 mg (253)	197 (78 %)	16 (6 %)	24 (9 %)	22 (9 %)	14 (6 %)	14 (6 %)
	Sita 100 mg (250)	172 (69 %)	18 (7 %)	24 (10 %)	8 (3 %)	2 (1 %)	14 (6 %)
PIONEER 8 (731) (30)	Sema 3 mg (184)	137 (74 %)	17 (9 %)	25 (14 %)	13 (7 %)	9 (5 %)	52 (28 %)
	Sema 7 mg (181)	142 (78 %)	17 (9 %)	19 (10 %)	16 (9 %)	12 (7 %)	47 (26 %)
	Sema 14 mg (181)	151 (83 %)	13 (7 %)	12 (7 %)	24 (13 %)	19 (10 %)	48 (27 %)
	Placebo (184)	139 (76 %)	9 (5 %)	17 (9 %)	5 (3 %)	1 (1 %)	54 (29 %)
PIONEER 9 (243) (33)	Sema 3 mg (49)	37 (76 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	17 (35 %)	0
	Sema 7 mg (49)	37 (76 %)	2 (4 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	18 (37 %)	0
	Sema 14 mg (48)	34 (71 %)	0	0	2 (4 %)	16 (33 %)	0
	Lira 0,9 mg (48)	32 (67 %)	0	0	0	18 (38 %)	2 (4 %)
	Placebo (49)	39 (80 %)	0	3 (6 %)	0	10 (20 %)	0
PIONEER 10 (458) (34)	Sema 3 mg (131)	101 (77 %)	3 (2 %)	9 (7 %)	4 (3%)	40 (31 %)	3 (2 %)
	Sema 7 mg (132)	106 (80 %)	1 (1 %)	4 (3%)	8 (6 %)	51 (39 %)	3 (2 %)
	Sema 14 mg (130)	111 (85 %)	1 (1 %)	7 (5 %)	8 (6 %)	70 (54 %)	4 (3 %)
	Dula 0,75 mg (65)	53 (82 %)	0	1 (2 %)	2 (3 %)	26 (40 %)	0

Sema – peroralni semaglutid; Empa – empagliflozin; Sita – sitagliptin; Lira – liraglutid; Dula – dulaglutid

9 SRČNO-ŽILNA VARNOST

Ateroskleroza in z njo povezani zapleti so vodilni vzrok umrljivosti pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (38). Zato je pomembno, da smo pri posamezniku pozorni na tveganje za srčno-žilne zaplete ter prisotnost srčno-žilnih bolezni in to upoštevamo pri izbiri antidiabetičnega zdravila (3, 39). Srčno-žilno varnost peroralnega semaglutida so proučevali v raziskavi PIONEER 6, ki je bila zasnovana

tako, da dokaže neinferiornost peroralnega semaglutida proti placebo (11). Vključenih je bilo 3183 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili starejši od 50 let in so že imeli razvito srčno-žilno ali ledvično bolezen, oz. so bili starejši od 60 let in so imeli veliko tveganje za srčno-žilne zaplete. Enakomerno so bili randomizirani v skupino zdravljenih s peroralnim semaglutidom in skupino, ki je prejela placebo. V raziskavi, katere srednja vrednost spremljanja je bila 15,9 mesecev, so potrdili neinferiornost peroralnega semaglutida, kot dodatka standardnemu zdravljenju sladkorne bolezni, na pojavnost pomembnih srčno-žilnih dogodkov (MACE, *major adverse cardiovascular*

events; izhod sestavljen iz srčno-žilne smrti, neusodnega miokardnega infarkta, neusodne možganske kapi) v primerjavi s placebom ($p < 0,001$). Delež dogodkov je bil 3,8 % v skupini, zdravljeni s peroralnim semaglutidom, in 4,8 % v skupini, ki je prejela placebo (11). S tem so potrdili primarni opazovani dogodek raziskave, da je peroralni semaglutid srčno-žilno varen. Dodatno so ugotovili, da je bila pojavnost MACE v skupini zdravljenih s peroralnim semaglutidom za 21 % manjša glede na placebo, vendar razlika ni dosegla ravni statistične značilnosti ($p = 0,17$ za superiornost). Pri pregledu posameznih komponent sestavnega dogodka so ugotovili, da je peroralni semaglutid znižal umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov za 51 % ter umrljivost zaradi katerega koli vzroka za 49 % v primerjavi s placebom (11). Po drugi strani je semaglutid v injektabilni obliki statistično pomembno zmanjšal tveganje za pojav MACE za 26 % (36).

V teku je raziskava SOUL (NCT03914326), ki bo poskusila dokazati superiornost peroralnega semaglutida pri zmanjševanju pojavnosti velikih srčno-žilnih dogodkov v primerjavi s placebom, kot je bilo to dokazano za njegovo injektabilno obliko (7, 15).

10 SKLEP

Na področju zdravljenja sladkorne bolezni imamo v zadnjih letih več novih terapevtskih možnosti. Zadnjo večjo novost predstavlja peroralni semaglutid, ki je prvi agonist receptorjev GLP-1 v obliki tablete in omogoča peroralno zdravljenje. Do nedavnega so bili namreč agonisti receptorjev GLP-1 na voljo le v obliki injektabilnega zdravljenja, ki pa je nemalekrat predstavljal oviro pri njihovi uvedbi. Tableta peroralnega semaglutida je oblikovana tako, da omogoča absorpcijo učinkovine kljub kislemu okolju želodca. Pri njegovem jemanju morajo bolniki upoštevati določena navodila, kar omogoča dobro absorpcijo. Pri uvajanju je v izogib pojava neželenih učinkov na prebavila priporočeno postopno stopnjevanje odmerka. Peroralni semaglutid učinkovito zniža vrednost HbA1c in ima ugoden vpliv tudi na druge glikemične in presnovne parametre. Najpogostejši neželeni učinki so prebavne težave, ki pa so blage do zmerne in prehodne narave. Zdravljenje s peroralnim semaglutidom je srčno-žilno varno. Peroralni semaglutid je od 28. marca 2022 na voljo tudi v Sloveniji, in sicer kot možnost izbire v drugi vrsti zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, neposredno za met-

forminom, oz. v primeru kontraindikacij ali neprenašanja metformina v obliki monoterapije. Zaradi enostavne aplikacije in učinkovitosti pričakujemo, da bodo kmalu možne tudi nove indikacije za njegovo uporabo v zdravljenju debelosti in drugih presnovnih motenj.

11 LITERATURA

1. Global picture. IDF Diabetes Atlas. 9 ed: International Diabetes Federation; 2019. p. 34-61.
2. Sladkorna bolezen. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2019: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019. p. 1-21.
3. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S125-S43.
4. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):133-41.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: 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*. 2020;43(2):487-93.
6. Zaletel J, Ravnik Oblak M. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 Ljubljana: Nonparel doo; 2016.
7. Kalra S, Sahay R. A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1965-82.
8. Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45 Suppl 1:17-27.
9. Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
10. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):525-36.
11. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.
12. Buchheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EM. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(1):10-8.
13. Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Ronne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018;10(467).
14. 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):1003-30.



15. Kane MP, Triplitt CL, Solis-Herrera CD. Management of type 2 diabetes with oral semaglutide: Practical guidance for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(7):556-67.
16. Clements JN, Isaacs D, Hartman RE, Gambill K. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Oral Semaglutide for Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(2):153-63.
17. 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.
18. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107840.
19. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rybelsus [Internet]. 2021 [cited 02.03.2022].
20. Granhall C, Sondergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1571-80.
21. Baekdal TA, Breitschaft A, Donsmark M, Maarbjerg SJ, Sondergaard FL, Borregaard J. Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation. *Diabetes Ther.* 2021;12(7):1915-27.
22. Baekdal TA, Borregaard J, Hansen CW, Thomsen M, Anderson TW. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril, Warfarin, Digoxin, and Metformin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(9):1193-203.
23. Jordy AB, Albayaty M, Breitschaft A, Anderson TW, Christiansen E, Houshmand-Oregaard A, et al. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levonorgestrel and Ethinylestradiol in Healthy Postmenopausal Women and Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(9):1171-85.
24. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML, Jensen S, Baekdal TA. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(9):1139-48.
25. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, 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):1724-32.
26. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SO, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-81.
27. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(15):1466-80.
28. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hells OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-27.
29. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-39.
30. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-71.
31. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1263-77.
32. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019;394(10192):39-50.
33. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):377-91.
34. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):392-406.
35. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):699-704.
36. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
37. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2022;42(1):17-28.
38. Dal Canto E, Ceriello A, Ryden L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):25-32.
39. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):46-52.