

Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

A hosszú hatású GLP-1-receptoragonisták helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – a jelen hazai lehetőségek

Winkler Gábor dr.

Összefoglalás

Az incretin hatásmechanizmusú vércukorcsökkentők, azon belül is a glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptoragonisták mind fontosabb szerepet töltenek be a 2-es típusú diabetes kezelésében. Hosszú hatású változataik megjelenése tovább szélesíti a terápiás eszköztárat, ugyanakkor növeli a kezelés kényelmét, s javíthatja a kezelés elfogadását. Hazai forgalmazásban ez idő szerint a napi egyszer adagolandó liraglutid, a heti egyszeri beadást igénylő exenatid heti egyszer és a dulaglutid, valamint a szemaglutid érhető el. A közlemény áttekinti e származékok főbb farmakokinetikai jellemzőit, hatékonyságuk és biztonságosságuk adatait, kitérve a kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatokra is. Glykaemiás hatékonyságuk mellett előnyük testsúlycsökkenést elősegítő természetük, kedvező kardiovaszkuláris és renális hatásuk. Mellékhatásaik túlnyomó részben gastrointestinalis természetűek, átmenetiek és enyhék, egy vizsgálatban, néhány esetben azonban, bá-zisinzulint is kapó személyeken, feltehetően a gyors anyagcserejavulással összefüggésben a retinopathia progresszióját észlelték. E tekintetben további megfigyelések szükségesek.

■ **Kulcsszavak:** nem-prandialis hatású GLP-1-receptoragonisták, exenatid heti egyszer, albiglutid, dulaglutid, szemaglutid, hatékonyság, biztonságosság

The place of long acting GLP-1 receptor agonists in the therapy of type 2 diabetes – the present possibilities in Hungary

Summary: Drugs with incretin mechanism, first of all the glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists have an outstanding role in the present blood glucose lowering therapy in type 2 diabetes. Their compounds with long acting effect not only broadened the therapeutic possibilities, but also increased the convenience of treatment and could improve the seizure of parenteral therapy. At present the liraglutide, requiring daily dosage and three preparations with weekly one injection are available on the Hungarian market, the exenatide quaque weekly, the dulaglutide and the semaglutide. Main data of their pharmacokinetics, efficiency and safety are overviewd in the article, with a special focus on studies with cardiovascular endpoints. It is stressed out, that beside of the powerful glycemic efficacy their special advantage is the weight loss promoting nature and the favourable cardiorenal effects. Their adverse effects are mostly of gastrointestinal origin, in the majority mild and transitoric. In one study – likely to be associated with too fast metabolic improvement – at patients, getting also basal insulin the progression of retinopathy was observed. This needs further long-term observations.

■ **Keywords:** non-prandial GLP-1 receptor agonists, exenatide quaque weekly, albiglutide, dulaglutide, semaglutide, efficacy, safety

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº2) 91–100. 2019. június

DOI: 10.24121/dh.2019.8

Rövidítések

BID: naponta 2-szer (bis daily); **eGFR:** becsült GFR (estimated GFR); **Fc:** nehézlánc kristályosítható része (fragment crystallizable region); **IgG:** immunglobulin-gamma; **QW:** hetente egyszer (quaque weekly); **T_{1/2}:** plazmafelezési idő

Jól ismert, hogy az inkretin hatásmechanizmusú szerek – vércukorfüggő inzulinsecretagog hatásuk, alacsony hypoglykaemia-kockázatuk, kedvező mellékhatásprofiljuk és előnyös pleiotrop tulajdonságaik folytán – napjainkban kiemelt helyet töltenek be a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésében. Két csoportjuk közül, kardiorenális előnyeik és testsúlycsökkenést támogató természetük folytán mind nagyobb teret kap a glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptoragonisták (RA-k) alkalmazása. Ez utóbbiak hosszú hatású, közülük is elsősorban heti egyszer adandó változatai megjelenése tovább bővítette a T2DM antidiabetikus kezelésének eszköztárát.

A jelen dolgozat az utóbb említett szerek főbb hatástani sajátosságait foglalja össze és áttekinti a hazánkban elérhető készítményeket. Bár munkánk elsődlegesen a heti egyszer adagolandó változatokra fókuszál, mivel az összehasonlító tanulmányok egy részében – egyfajta aranystandardként – a hasonló hatástani tulajdonságokkal rendelkező, de naponkénti adagolású liraglutid is szerepel, a táblázatos összeállításokban ennek adatait is szerepeltetjük. Feltüntetjük a hazánkban törzskönyvezett, de jelenleg nem forgalmazott albiglutid főbb jellemzőit is.

A GLP-1-receptoragonisták főbb sajátosságai

A GLP-1-receptoragonisták heterogén összetételű csoportot alkotnak. Szerkezetüket tekintve egy részük exendin-4-származék, más részük a humán GLP-1 módosított változata (1. táblázat).

Valamennyi olyan szerkezetmódosulást tartalmaz, amely ellenállóvá teszi a dipeptidilpeptidáz (DPP)-4 enzim hasításával szemben. Farmakokinetikai tekintetben, féléletidejük és ezzel összefüggésben a gyomor GLP-1-receptorait befolyásoló természetük alapján rövid ($T_{1/2}$: 2,4–4,2 óra) és hosszú ($T_{1/2}$: 13 óra – 7 nap, csak a heti egyszer adandó származékokat tekintve: 4–7 nap) hatásúakra oszthatók.

Előbbiek a gyomorürülést lassítják, ezáltal erőteljesebben mérséklik a postprandialis vércukorszintet. Az utóbbiak esetében, hosszabb hatástartamukból adódóan a gyomorürülést befolyásoló hatás a receptorok tachyphylaxisa folytán nem érvényesül. E származékok erőteljesen mérséklik az éhomi vércukorszintet, de csökkentik a postprandialis vércukorértékeket is. Az éhomi és a postprandialis vércukorszintet érintő eltérő hatások alapján szokásos a prandialis és nem-prandialis változatok szerinti csoportosítás is, a hatástartam és a hatás jellege azonban nem feltétlenül egyezik, amire az alábbiakban még kitérünk.¹ (Újabb adatok szerint a gyomor-bélműködés lassulása a hosszú hatású származékok esetében is előfordulhat, így a prandialis vs. nem-prandialis felosztás mára túlhaladottnak látszik. A részletek ismertetésétől eltekintve el kell tekintenünk.) Molekulanagyságuk tekintetében két nagy alcsoport különböztethető meg, kis (4-5 kilodalton [kDa] között) és nagy (>50 kDa) molekulatömegűek. Az előbbiek átjutnak a vér-agy gáton, központi idegrendszeri, teltségérzetet fokozó – és ezáltal testsúlycsökkenést eredményező – hatásuk erőteljesebben érvényesül. A nagy molekulák nem jutnak át a vér-agy gáton, a jóllakottságközpontot serkentő hatásuk csak idegi

1. táblázat. A GLP-1-receptoragonisták főbb különbségei

Szerkezet		Farmakokinetika		Méret	
Exendin-4-alapú	GLP-1-alapú	Rövid hatású	Hosszú hatású	Kicsi	Nagy
<ul style="list-style-type: none"> • exenatid (napi 2×) • exenatid (napi 1×) • lixiszenatid 	<ul style="list-style-type: none"> • liraglutid* • szemaglutid • albiglutid • dulaglutid 	<ul style="list-style-type: none"> • exenatid (napi 2×) • lixiszenatid 	<ul style="list-style-type: none"> • liraglutid* • exenatid (napi 1×) • szemaglutid • albiglutid • dulaglutid 	<ul style="list-style-type: none"> • liraglutid* • exenatid (napi 2×) • exenatid (napi 1×) • lixiszenatid • szemaglutid 	<ul style="list-style-type: none"> • albiglutid • dulaglutid
Antitestképződés ↑		Gyomorürülés ↓ PPG ↓	FPG, PPG ↓	Agyi penetráció ↑ Étvágycsökkentő hatás ↑ Testsúlycsökkentő hatás ↑	

* A liraglutid (GLP-1 alapú, kis molekula, 3, 8 kDa) egyes beosztások szerint intermedier hatású, hatástani jellemzői a hosszú hatásúakéval egyeznek.

közvetítéssel (feltehetően a vagus rendszeren keresztül) érvényesül.^{1,2,3,4}

Egyes felosztások a rövid és hosszú hatású változatok mellett egy harmadik alcsoportot is felsorolnak intermedier hatástartam megjelöléssel. A liraglutidot sorolják ide annak alapján, hogy noha hatástani tulajdonságai a hosszú hatásúakéval egyeznek, plazma-féleletideje rövidebb (13 óra), így azoktól eltérően nem hetente, hanem naponta egyszer kell adagolni.³ Mások a liraglutidot hosszú, a heti egyszer adagolandó változatokat ultrahosszú változatként tartják számon. Egyik elnevezésváltozat sem vált általánosan használttá.¹

Féleletideje és hatástani sajátosságai alapján a lixiszenatid ($T_{1/2}$: 4,2 óra) a rövid hatású származékok közé tartozna. Egy *in vitro* megfigyelés szerint azonban a GLP-1-receptorhoz történő kötődése a natív humán GLP-1-énél 4-szer erőteljesebb (és ennek révén hosszabb), így elegendő napi egyszeri adagolása.^{5,6} A hatástani sajátosságai alapján a nem-prandialis természetűek közé sorolt liraglutid és a beosztásokban prandialis változatként jelölt lixiszenatid tehát egyaránt napi egyszer adagolandó.^{1,2,3}

A csoport valamennyi képviselője glukózfűgő módon javítja az inzulinelválasztást – szervezetbe történő bejuttatásuk ellensúlyozza a GLP-1-termelődés és/vagy -hatás⁷ T2DM-et jellemző csökkenését – és gátolja a glukagon-release-t. Fokozza az inzulinérzékenységet, csökkenti a plazma szabad zsírsav tartalmát, erősíti a teltségérzetet. Ez utóbbi révén csökkenti az étvágyat és elősegíti a testsúly csökkenését.^{1,3} Mai ismereteink szerint ez utóbbi független a származékok adását esetenként kísérő émelygéstől és hányingertől, elsősorban az energiabevitel csökkentésén alapul, és nem jár az energiahasznosítás befolyásolásával, illetve az energialeadás fokozásával.⁸

A GLP-1-RA-k szénhidrát-anyagcserén túlmutató, pleiotrop vagy non-glykaemiás hatásai közé sorolható – a már említett testsúlycsökkentés mellett – a vasodilatatio *in vitro* igazolt elősegítése, a szív kontraktilitásának fokozása, a systolés és diastolés vérnyomás kismértékű csökkentése.^{3,4,8} E hatások összességében ellensúlyozzák a szívfrekvencia minimális mértékű növelését. Kísérletes körülmények között igazolták a GLP-1 glomerularis filtrációt (GFR), vesekeringést, nátrium- és káliumürítést fokozó hatását, s ennek hátterében gyulladást csökkentő és oxidatív stresszt mérséklő hatását valószínűsítették. A GLP-1-RA-k esetében a GFR tekintetében az eddigi vizsgálatokban ellentétes megfigyelések

születtek,^{8,9,10,11} az egyes tanulmányokban – pl. a dulaglutiddal folytatott HARMONY-7 esetében – észlelt kismértékű változás hosszabb távú követéssel átmenetinek bizonyult. Több megfigyelés igazolta azonban az albuminuriát mérséklő tulajdonságukat.⁹ Az egyéb nem-glykaemiás előnyök között a kísérletes körülmények között igazolt neuroprotektív, valamint a máj steatosisát mérséklő és az atherogenesiszt lassító hatás említendő.^{3,8}

Heti egyszer adandó GLP-1-receptoragonisták

A csoport elsőként, 2011-ben (az Egyesült Államokban 2012-ben) forgalomba került képviselője az exenatid hosszú hatású változata volt (exenatid QW, magyar elnevezéssel: exenatid heti egyszer). Ezt követte az albiglutid (2014), majd a dulaglutid (2014), végül a 2018-ban törzskönyvezett szemaglutid. A közlemények egy részében szereplő tapsoglutid időközben visszavonásra került, ezért munkánk nem tárgyalja.

Hosszú hatástartamukat eltérő szerkezetmódosulás biztosítja. Az exenatid QW esetében egy biodegradabilis polimer (polilaktid-ko-glikolid) teszi lehetővé az elnyújtott hatást, amely folyamatos és egyenletes lebomlásával válnak szabaddá a felületére microsphaerák formájában adszorbeált – a naponta kétszer adagolandó exenatiddal (exenatid BID) egyébként egyező szerkezetű – molekulák.¹² Az albiglutid esetében humán szérumalbuminhoz kapcsolt két módosított szerkezetű GLP-1(7-36) molekula,^{13,14} a dulaglutidnál két immunglobulin G (IgG) nehézlánc (Fc)-fragmenthez kapcsolt ugyancsak két, módosított GLP-1(7-36) szekvencia eredményezi a hosszabb plazmakeringési időt.¹⁵ (A GLP-1-szekvencia módosítása a DPP-4-rezisztenciát biztosítja.) A – naponkénti adagolása folytán most nem tárgyalt – liraglutid, illetve a heti egyszer alkalmazandó származékok közé tartozó szemaglutid esetében zsírsav-oldallánc szerkezetbe építése segíti a plazma albuminjához történő tartós kötődést.¹⁶

Mindkét származékban a humán GLP-1-lánc 26-os pozíciójában lévő lizinhez egy spaceren („illesztéken”) keresztül zsírsav-oldalláncot kapcsoltak. A liraglutidban a spacer szerepét glutátmolekula tölti be, ide kötődik a 16 szénatomos hexadékan (palmitin)sav. A szemaglutidban a spacer hosszabb,

ezáltal nagyobb flexibilitást kölcsönöz a zsírsav-oldalláncnak, elősegítve egyben a stabilabb albuminkötést is. A szemaglutidban a zsírsav-oldallánc 18 szénatomos diacilált sztearinsav. Ez utóbbi segíti a molekula heptamerré történő asszociációját, ennek révén a renális clearance csökkenését.² További módosításként mindkét molekulában argininnel helyettesítettek a lánc 34-es pozíciójú lizinjét annak érdekében, hogy a zsírsav-oldallánc csak a 26-os helyen kapcsolódhasson a GLP-1-lánchoz. A szemaglutidban az előzőeken túl egy további módosítást jelent a 8-as pozíciójú alamin alfa-aminoizobutirsavra történő cserélése, ami a molekula DPP-4-hasítással szembeni rezisztenciáját növeli.

Hazai forgalmazásban ez idő szerint az exenatid heti egyszer, a dulaglutid és a szemaglutid hozzáférhető. (A legújabb hírek szerint az albiglutidot a gyártó üzletpolitikai megfontolásokból rövidesen vissza fogja vonni.) Jelen törzskönyvi előirata szerint valamennyi dóziscsökkentés nélkül adható 30 ml/min/1,73 m² eGFR-értékig, bár közepesen súlyosabb (eGFR <50 ml/min/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedők körében ez idő szerint szerény a tapasztalat. Adásuk terheesség és szoptatás idején ellenjavallt. A készítmények főbb

farmakokinetikai és farmakológiai adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze.^{2,13,14,15,16,17}

Exenatid heti egyszer: heti 1×2 mg-os dózissal folytatott, 24–52 hetes klinikai tanulmányok metaanalízise alapján átlagos HbA_{1c}-csökkentő hatása placebóval szemben –1,09%-osnak, monoterápiás, illetve más antidiabetikumokkal kombinált alkalmazása során –1,3% és –1,9% közöttinek bizonyult. A vizsgálatokban átlagosan 2–4 kg súlycsökkenést figyeltek meg. Adásának elkezdését követően két terápiás csúcsa figyelhető meg. Egy a 2. hét végén, amikor a folyamatosan felszabaduló exenatidmolekulák elérik a terápiás vérszintet, s egy második, valamivel magasabb, a 6.-7. héten, amikor steady state plazmaszint alakul ki. Hatékonyságát és megbízhatóságát a DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly) vizsgálatsozrotatban tanulmányozták. Az azonnal felszívódó (BID) készítményváltozattal összevetve erőteljesebben javította az anyagcserét, csökkentette az éhomi vércukorszintet és a testsúlyt ritkábban jelentkező nausea és gastrointestinalis tünetek

2. táblázat. A nem-prandialis hatású GLP-1-receptoragonisták főbb farmakokinetikai és farmakológiai adatai^{2,3,12,14,16,17,19}

Hatóanyag (molekulasúly, szerkezeti homológia)	T _{1/2}	Plazmacsúcsig eltelt idő	Állandó plazmaszint kialakulása	Clearance (ml/min)	Dózis	Adagoló	Kombinálhatóság
Liraglutid (3,8 kDa, GLP-1: 97%)	10–15 óra	8–12 óra	3 nap	20	K: napi 1×0,6 mg, F: napi 1×1,2–1,8 mg	Multidózisos toll	M, SU, PIO, Dt, G
Exenatid QW (4,2 kDa, GLP-1: kb. 50%)	2–3 nap	1. 2 hét, 2. 6–7 hét	6–7 hét	n. a.	K, F: heti 1×2,0 mg	Bcise® multidózisos toll, kétkamrás monodózis toll	M, SU, PIO, G, SGLT-2i**
Albiglutid (59,7 kDa, GLP-1: 97%)	6–8 (5) nap	72–120 (96) óra	4–5 hét	67	K: heti 1×30 mg, F: heti 1×30–50 mg	Porampulla + oldószer	M, SU, PIO
Dulaglutid (73,0 kDa, GLP-1: 90%)	4,5–5,0 nap*	24–72 (48) óra	n. a.	0,002	K: heti 1×0,75 mg, F: heti 1×0,75–1,5 mg	Monodózisos toll	M, SU, PIO, BI, SGLT-2i**
Szemaglutid (4,1 kDa, GLP-1: 94%)	7 nap	1–3 nap	3 hét	0,008	K: heti 1×0,25 mg, F: heti 1×0,25–0,5–1,0 mg	Multidózisos toll	M, SU, PIO, BI

A liraglutid dólt szedéssel történő jelölése annak jelzésére szolgál, hogy nem heti, hanem naponkénti adagolású készítmény

M: metformin; SU: szulfanilurea; PIO: pioglitazon; BI: bázisinzulin; Dt: detemir inzulin; G: glargin inzulin

* az alkalmazott dózis függvényében

** az SGLT-2-gátló hatású szereket az alkalmazási előirat tételesen nem sorolja fel, de nem is tiltja

mellett. Biztonságosan kombinálható metforminnal, szulfanilurea-típusú szerrel, pioglitazonnal és bázisinzulinnal is. Bár törzskönyvében tételesen nem szerepel, tiltás hiányában adható SGLT-2-gátló szerrel is. Inzulinsecretagog szerrel együtt adva annak dózisát csökkenteni kell.^{2,3,12}

Bevezetésekor adagolása por alakú hozzáférhetősége és a beadás előtti feloldás szükségessége miatt nehézkes volt. Újabban forgalomba került – a nálunk ez idő szerint nem hozzáférhető – azonnali használatra kész, autoinjektoros változata is (Bydureon BCise),¹⁸ ami beadását lényegesen egyszerűbbé teszi. E toll az elhúzó hatású exenatidnak a trigliceridszár-mazék Miglyol diluenssel hígított változatát tartalmazza.

Az albiglutid a humán GLP-1-gyel legnagyobb, 97%-os szerkezeti egyezést mutató származék. Metaanalízis alapján heti 1×30 mg-os adagja placebóval szemben 0,69%-os átlagos HbA_{1c}-csökkenést eredményezett. Más antidiabetikumokkal kombinált, heti 1×30–50 mg-os dózisban történt adagolásakor 0,6–0,9%-os volt az átlagos HbA_{1c}-csökkenés. Testsúlycsökkentő hatása a legkisebb a heti egyszer adandó GLP-1-RA-k között.³

Metforminintolerancia vagy ellenjavallat esetén adható önmagában is, valamint kettes, hármas kombinációban más antidiabetikumokkal együtt, beleértve a bázisinzulint is. Beszűkült veseműködésű személyeken való alkalmazásával kevés a tapasztalat, ilyen esetekben a gastrointestinalis mellékhatások gyakoribb előfordulását észlelték. Kezdőadagja heti 1×30 mg, ami szükség szerint heti 1×50 mg-ra emelhető. Preklinikai bevezetését a hatékonyságát és biztonságosságát elemző, 8 tagú HARMONY vizsgálat sorozat előzte meg (az elnevezés feltehetően nem betűszó, feloldása ugyanis az irodalomban sehol sem szerepel).^{13,14}

A dulaglutid (az első közlésekben és a bevezetését megelőző vizsgálat sorozatban LY 2189265) monoterápiában heti 1×0,75, más antidiabetikumokkal kombinációban heti 1×0,75–1,5 mg-os adagban alkalmazandó. Egyenként 26–52 hetes tanulmányokban alkalmazásával átlagosan 0,7–1,6%-os HbA_{1c}-csökkenés volt megfigyelhető,³ más antidiabetikumokhoz történő hozzáadása 1,1–1,4%-os HbA_{1c}-csökkenést eredményezett.¹⁵ Alkalmazásakor az éhomi vércukor 1,7–2,1 mmol/l-rel, a testsúly 1,0–3,4 kg-mal csökkent.^{1,2,3,4} Adagolását azonnali használatra kész adagoló toll segíti.

A maximális plazmakoncentráció ugyan már átlagosan 48 órával az első injekció beadását követően megfigyelhető, steady state plazmaszint csak 2–4 hét elteltével alakul ki.¹⁵ Hatékonyságát és biztonságosságát a 9 AWARD (Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes) vizsgálatban tanulmányozták. E vizsgálatokban a dulaglutid hatékonyabbnak bizonyult a DPP-4-gátló szitagliptinnél, a naponta 2-szer adagolandó exenatidnál és az albiglutidnál.^{3,1,15}

A szemaglutid a csoport eddig utolsóként forgalomba került tagja. Az előzőekkel egyezően subcutan beadható változata mellett, 3-as fázisú vizsgálati szakaszban vannak az orális formájával kapcsolatos vizsgálatok is. A parenteralis formuláció maximális plazmaszintje 1–3 nappal beadását követően mérhető, hetenkénti adagolás mellett egyenletes vérszintje a 4–5. hétre alakul ki. Klinikai hatékonyságát és biztonságosságát a SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) programban elemezték.^{19,20} Az egyenként 30–104 hetes, összesen 8900 T2DM-es személy bevonásával folytatott 11 vizsgálatból eddig 7 fejeződött be és került közlésre. Ezekben a készítmény heti 1×0,5–1,0 mg-os adagját placebóval, DPP-4-gátlóval (szitagliptin), glargin inzulinnal, valamint az exenatid heti egyszeri változatával és dulaglutiddal összevetve tanulmányozták. Monoterápiában, a heti 1×0,5 mg átlagosan 1,45, a heti 1×1,0 mg valamivel nagyobb, 1,55%-os átlagos HbA_{1c}-csökkenést eredményezett a kontroll (placebo) ágon elérhető képest ($p < 0,001$ mindkét ágra vonatkozóan). Az aktív ágon mindkét dózist kapók nagyobb arányban érték el a <7,0%-os HbA_{1c}-célértéket. A kisebb dózissal átlagosan 3,73, a nagyobb 4,53 kg súlycsökkenés volt elérhető. Az aktív ágon a résztvevők 37%-a ért el 5%-kal nagyobb súlycsökkenést a placebo karon lévőkhöz képest az alacsonyabb dózis, 45%-a a nagyobb dózis alkalmazása esetén.

A heti egyszer adandó GLP-1-RA-k összevetése

A GLP-1-RA-k mindegyike hatékony, alacsony hypoglykaemia-kockázatú inzulinsecretagog készítmény. Közvetlen összevetésükre vonatkozóan is történtek vizsgálatok (3. táblázat),^{16,19,20,21,22,23} a hatékonyságukkal és biztonságosságukkal kapcsolatos

3. táblázat. A nem-prandialis hatású GLP-1-receptoragonistákkal indított közvetlen (head-to-head) összehasonlító vizsgálatok^{2,3,1,15,16,19,21,22,23,24,25}

Hatóanyag	Exenatid BID	Exenatid QW	Liraglutid	Dulaglutid	Bázisinzulin	ICT
Liraglutid	LEAD-6				LEAD-5	
Exenatid QW	DURATION-1 DURATION-1 ext. DURATION-5		DURATION-6			
Albiglutid			HARMONY-7		HARMONY-4	HARMONY-6
Dulaglutid	AWARD-1	AWARD-2	AWARD-6		AWARD-9	AWARD-4
Szemaglutid		SUSTAIN-3	SUSTAIN-10	SUSTAIN-7	SUSTAIN-4	

A vizsgálatokat annál a készítménynél soroltuk fel, amelynek a preklinikai tesztelése során indították

legtöbb elemzés azonban randomizált-kontrollált vizsgálatok metaanalíziséből,^{15,21,23,24,25,26,27} valamint „való világ” tanulmányokból származik.^{28,29,30} A metaanalízisek előnyét képezi a viszonylag nagy esetszám, hátrányát azonban a változó hosszúságú követési idő, az eltérő kísérő medikáció, valamint a bevontak klinikai jellemzőiben mutatkozó különbségek. Az eltérő merítési kör magyarázza, hogy az egyes elemzések számszerű adatai eltérhetnek, az értékek túl-ig tartománya azonban jól szolgálja a tájékozódást.

A hatékonyság megítélésakor a HbA_{1c}-értékkel jellemzett glykaemiás kontroll, adott vizsgálatban a terápiás célértéket (HbA_{1c} <7,0, illetve <6,5%) elérők kontrollcsoport(ok)hoz viszonyított aránya, az

éhomi vércukorszint, valamint a testsúly alakulása ad útbaigazítást. A biztonságosság a mellékhatások gyakorisága, valamint a keringési kimenetel alakulása alapján ítéltető meg, és mind nagyobb figyelem fordul a vesefunkciós értékek alakulására is.

A tanulmányok többségének megállapítása szerint a hosszú hatású GLP-1-RA-k glykaemiás hatékonysága felülmúlja a rövid hatású változatokét, azonos készítmény esetében pedig a nagyobb dózis anyagsere-javító hatása az erőteljesebb (4. táblázat). Head-to-head összevetésekben a legerőteljesebb HbA_{1c}-csökkenést a szemaglutid eredményezte, ezt követte a dulaglutid, illetve – az elemzések többségében – a liraglutid 1,8 mg-os adagú alkalmazása. Az éhomi vércukor csökkentése

4. táblázat. Átlagos HbA_{1c}- és testsúlyváltozás az egyes nem-prandialis GLP-1-RA-kkal folytatott monoterápiás, illetve más antidiabetikumokkal kombinációban történő alkalmazás során preklinikai vizsgálatokból és klinikai megfigyelésekből készített metaanalízisek alapján^{3,15,21,23,24,25,26,27,28,31,38}

Hatóanyag	HbA _{1c} -változás (%)		Testsúlyváltozás (kg)		Mellékhatás (%)
	monoterápia	add-on	monoterápia	add-on	
Liraglutid	1,2 mg: -0,71 1,8 mg: -1,03	-0,8 – -1,5	-2,2 – -2,9	-0,3 – -3,6	N: 17,5–31,5* D: 11,3–20,0*
Exenatid QW	-1,09	-1,3 – -1,6	-2,0 – -4,0	+0,3 – -3,1	FL: 21,7–41,9
Albiglutid	30 mg: -0,69	30–50 mg: -0,6 – -0,9		+0,3 – -3,1	FL: 16,2 N: 10,3 D: 12,6 HR: 9,6
Dulaglutid	0,75 mg: -1,09	0,75–1,5 mg: -0,7 – -1,6		-1,0 – -3,4	N: 15,0–17,0* D: 12,0
Szemaglutid	0,5 mg: -1,1 – -1,9 1,0 mg: -1,4 – -1,6	0,5 mg: -1,3 – 1,5 1,0 mg: -1,4 – -1,6	0,5 mg: -3,7 1,0 mg: -4,5	0,5 mg: -3,4 – -4,3 1,0 mg: -4,9 – -6,1	N, D: kb. 20,0** FL: 10,9 Retinopathia***

add-on: más antidiabetikumokkal kombinációban; N: nausea; D: diarrhoea; FL: felső légúti catarrhalis tünetek; HR: reakció a beadás helyén

* az alkalmazott dózistól függően változó

** a gyakoriság erősen változó

*** részletesen ld. a szövegben

tekintetében is hasonló állapítható meg. A testsúly csökkentése tekintetében is a szemaglutid bizonyult a legkedvezőbbnek, ezt követte a liraglutid 1,8 mg-os adagja. A legkisebb testsúlyváltozást az albiglutid mellett tapasztalták. Az egyes készítmények más antidiabetikumokkal kettes-hármas kombinációban, vagy bázisinzulinnal történő adásakor hasonló tendenciák voltak megfigyelhetők.

Kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok

A hosszú hatású GLP-1-RA-k közül a liraglutiddal végzett LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) vizsgálatot³² is ideértve eddig 5 – EXSCEL, SUSTAIN-6, HARMONY Outcomes, REWIND – kardiovaszkuláris végpontú tanulmány fejeződött be (5. táblázat).

Közülük a LEADER vizsgálat volt az első, amely a GLP-1-RA-k összetett végpont (3 pontos MACE [súlyos, nem-kívánatos keringési esemény]: keringési eredetű halálozás, nem-fatális infarktus, nem-fatális stroke) tekintetében a kontroll (placebo) ágon észlelttel összevethető (non-inferior) kardiovaszkuláris biztonságosságán túl annál kedvezőbb (superior) voltát igazolta.

Az elnyújtott hatású (az első közlésekben exenatid ER [extended release], később exenatid

QW) exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát az EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) tanulmányban vizsgálták. A vizsgálatba keringési eseményen korábban átesett és azoktól mentes személyek egyaránt bevonásra kerültek. Az elsődleges összetett végpont tekintetében összevethetőnek (non-inferior) bizonyult a placeboval szemben, szuperioritás nem volt igazolható.³³ Bár jelentős mértékben csökkent az exenatid ágon a másodlagos végpontok között szereplő összességű mortalitás (HR: 0,86 [95%-os CI: 0,77–0,97]) – olyannyira, hogy az adat bekerült a készítmény 2019-es, módosított törzskönyvébe,³⁴ valamint a T2DM vércukorcsökkentő kezelésének új ADA-EASD ajánlásába is,³⁵ a statisztikai analízis hierarchikus voltából eredően statisztikai erő nem volt igazolható.

A SUSTAIN-6 vizsgálatban is szuperiorinak bizonyult az aktív (szemaglutid) ágon észlelt 3 pontos kompozit végpont a placebo ágon észlelthez képest, és szignifikánsan alacsonyabb volt a nem fatális stroke (HR: 0,61 [0,38–0,99], $p=0,04$), valamint a kiterjesztett összetett végpont relatív kockázata is (HR: 0,77 [0,91–0,97] $p=0,03$).³⁶

Az albiglutid kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt hatását a 9436 T2DM-es személy bevonásával átlagosan 1,6 évig folytatott – az előzőekkel egyezően eseményvezérelt – HARMONY Outcomes tanulmány elemezte. Az elsődleges composit végpont (3 pontos MACE: nem halálos infarktus,

5. táblázat. A hosszú hatású GLP-1-RA-kkal végzett keringési végpontú vizsgálatok főbb adatai^{32,35,36,37}

Vizsgálat neve (a közlés éve)	Bevontak száma	Bevonási feltétel	Átlagos követési idő (év)	3 pontos MACE	p	CV halálozás
LEADER (2016)	9340	≥50 év + CVB vagy >60 év + CVrf	3,8	0,87 (0,78–0,97)	<0,001 n. i. ≤0,01 s.	0,78 (0,66–0,93), $p=0,007$
SUSTAIN 6 (2016)	3297	≥50 év + CVB vagy >60 év + CVrf	2,1	0,74 (0,58–0,95)	<0,001 n. i. =0,02 s.	0,98 (0,65–1,48), $p=0,79$, n. s.
EXSCEL (2017)	14752	CVB v. CVrf*	3,2	0,91 (0,83–1,0)	<0,001 n. i. =0,06 n. s.	0,88 (0,76–1,02), n. s.
HARMONY OUTCOMES (2018)	9463	≥40 év + CVB	1,6	0,78 (0,68–0,90)	<0,0001 n. i. =0,0006 s.	
REWIND** (2019)	9901		5,0			

CVB: kardiovaszkuláris betegség; CVrf: kardiovaszkuláris rizikófaktor; n. i.: non-inferior; s: superior; n. s.: nem szignifikáns

* Előre nem volt definiálva keringési betegség megléte vagy hiánya, a vizsgálat lezárásakor a résztvevők 70%-ának volt ismert kardiovaszkuláris betegsége, 30%-a csak kockázati tényezőkkel rendelkezett.

** Bár a REWIND vizsgálat lezárult, számszerű adatai még nem, csak az összességében kedvező eredmény került közlésre.

nem halálos stroke, keringési eredetű halálozás) tekintetében az albiglutid ág kedvezőbbnek (szuperior) bizonyult a kontroll kar értékéhez képest (HR: 0,78 [95%-os CI: 0,98–0,90], $p=0,0006$). A mellékhatás-gyakoriság a két ágon érdemben nem különbözött egymástól.³⁷

A dulaglutiddal folytatott REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) vizsgálat adatai még csak előzetes közlésekből ismertek. A tanulmány egyedi vonása az előzőekkel szemben, hogy a bevontak túlnyomó többsége, 70%-a, korábbi keringési eseménytől mentes T2DM-es személy volt. Az összetett elsődleges végpont tekintetében e vizsgálat esetében is szuperioritás volt igazolható.

A jelen munkánknak nem feladata az egyes tanulmányok közötti különbségek és részben eltérő eredmények górcső alá vétele, sem annak elemzése, milyen mechanizmusok állhatnak a kedvező keringési hatások hátterében. Az adatok egyértelműen bizonyítják azonban a készítmények kardiovaszkuláris biztonságosságát, sőt, előnyeit, aminek a kísérletes megfigyelésekből ismert gyulladáscsökkentő, oxidatív stresszt mérséklő, és ezek révén, endothelvédő hatások képezhetik magyarázatát.

Mellékhatások e készítmények alkalmazása során viszonylag ritkák, döntő részben gastrointestinalis természetűek (nausea, vomitus, esetenként diarrhoea), részben felső légúti hurutos tünetek formájában jelentkeznek. Alacsony kezdő adagok alkalmazásával általában enyhék és átmenetiek. A gyakoriságukra vonatkozó adatok eltérőek (5. táblázat). A legkedvezőbbnek e tekintetben is a szemaglutid bizonyult, bár a metaanalízisek egy része – a beadás helyén fellépő bőrreakció kivételével, amely a heti egyszeri exenatid esetében valamivel gyakoribb – az egyes hatóanyagok között nem talált érdemi eltérést.^{15,21,23,24,25,26,27} Pancreatitis vagy C-sejtes hyperplasia, tumor nem volt a kezelésekkal összefüggésbe hozható. A SUSTAIN-6 vizsgálatban néhány esetben a retinopathia rosszabbodását észlelték. Ez olyan személyeken fordult elő, akik retinopathiája már a bevonáskor fennállt, a GLP-1-RA származék mellett bázisinzulint is kaptak és a HbA_{1c} csökkenése meghaladta a 2,0%-os értéket. A rosszabbodás nagyobb részben átmeneti volt, hátterében elsősorban a gyors vércukorcsökkenés oki szerepe merült fel.

Mindazonáltal, az óvatos adagolás inzulinnal kezelt, illetve retinopathiában szenvedő személyek esetében fokozott körültekintést és gyakoribb ellenőrzést igényel, e körülményre az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatal (FDA) a figyelmet külön is felhívta.^{38,39}

Áttekintésünk az egyes készítmények árával nem foglalkozik, a hangsúly kifejezetten a szakmai szempontok összefoglalása. A beadás kényelme, egyszerűsége azonban az alkalmazás tekintetében kiemelt jelentőségű. A heti egyszeri beadás a naponkénti adagoláshoz képest feltétlen könnyebbséget jelent, jobb beteg-egüttműködést eredményez, amit tovább javít az a körülmény, hogy ha a beadás bármely okból eredően elmarad, 2 napon belül minden hátrány nélkül pótolható.

A hazánkban ez idő szerint beszerezhető heti egyszer adandó készítmények közül a dulaglutid használatra kész beadótolla nagyobb beadási kényelmet jelent. Az exenatid heti egyszeri változatának korszerűbb eszköze, a BCise¹⁸ nálunk nem forgalmazott. A nemrég bevezetett szemaglutid továbbbi előnye lehet, hogy adagolótolla több dózist tartalmaz.^{4,14,34} A dula- és a szemaglutid esetében kis kezdőadag választása javasolt, ami szükség szerint, 4 hét elteltével növelhető. Az exenatid heti egyszer esetében csak egy dózis van forgalomban.

A heti egyszer adandó GLP-1-RA-k helye a 2-es típusú diabetes kezelésében

Az előzőekben felsorolt hatástani előnyök alapján a T2DM vércukorcsökkentő kezelésének új ADA-EASD ajánlásában a GLP-1-RA-k a metformin utáni korai kombináció eszközeiként szerepelnek. Adásuk különösen preferált atherosclerotikus károsodás fennállásakor, amennyiben nem keringési elégtelenség az előtérben álló tünet (ez esetben, ellenjavallat hiányában inkább igazolt keringési előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló választása indokolt). Az összeállítás nem tesz különbséget az egyes származékok között, de kiemeli, hogy kedvező keringési hatású készítményt kell előnyben részesíteni, azaz a nálunk forgalmazott, illetve forgalomba kerülő változatok közül lira-, dula- vagy szemaglutid bevezetése tanácsolható.^{27,35,40}

A GLP-1-RA-knak természetesen helye van kettes-hármas antidiabetikum-kombinációkban is, és

adhatók bázisinzulinnal együtt is (DPP-4-gátlókkal történő együttadásuk természetesen ellenjavallt). A heti egyszer adandó változatok anyagsere-javító hatása a rövid hatásúakét felülmúlja és – a liraglutid nagyobb dózísának kivételével – kifejezettebb az adásukat kísérő testsúlycsökkenés is. A retinopathia SUSTAIN 6 vizsgálatban esetenként észlelt progressziója a gyors vércukorcsökkentés elkerülésének és ilyen esetekben az ellenőrzés gyakoribbá tételének szükségességére hívja fel a figyelmet.

Közlésre érkezett: 2019. január 17.

Közlésre elfogadva: 2019. május 16.

A szerző levelezési címe:

Prof. Dr. Winkler Gábor

Észak-Közép-budai Centrum,
Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest,
II. Belgyógyászat-Diabetológia
1125 Budapest, Diós árok 1–3.
E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

Irodalom

1. Winkler G: A hosszú és rövid hatású GLP-1 receptor – agonisták áttekintése. A heti egyszeri adagolású GLP-1 receptor-agonista dulaglutid (Trulicity®) helye a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetol Hung* 2016; 24(2): 99-116.
2. Arora VR: A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(Suppl. 1): 22-33. doi:10.1111/dom.13162
3. Hinnen D: Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Spectrum Diabetes* 2017; 3: 202-210. doi:10.2337/ds16-0026
4. Jermendy Gy: Néhány fontos mérlegelési szempont a heti egyszer alkalmazandó dula-glutid választásakor. *Metabolizmus* 2016; 14: 270-273.
5. Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W: Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010; 164(2-3): 58-64. doi:10.1016/j.regpep.2010.05.008
6. Anderson SL, Trujillo JM: Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(1): 4-17. doi:10.1177/2040622315609312
7. Wittmann I: Hormonrezisztenciák lehetséges közös oka és annak feltételezett szerepe a metabolikus szindróma, illetve a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. *Diabetol Hung* 2014; 22(3): 173-179.
8. Ryan D, Acosta A: GLP-1 receptor agonists: nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(6): 1119-1129. doi:10.1002/oby.21107
9. Dieter BP, Allicic RZ, Tuttle KR: GLP-1 agonists in diabetic kidney disease: from the patient-side to the bench-side. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; doi:10.1152/ajprenal.00211.2018
10. Bloomgarden Z: The kidney and cardiovascular outcome trials. Editorial. *J Diabetes* 2018; 10(1): 88-89. doi:10.1111/1753-0407.12616
11. van Baar MJB, van Raalte DH, Muskiet MHA: GLP-1 receptor agonists, CKD and eGFR trajectory. *Lancet Diabetes-Endocrinology* 2018; 6: 764-765. doi:10.1016/S2213-8587(18)30241-9
12. Knop FK, Brønden A, Visbøll T: Exenatide pharmacokinetics, clinical use, and future directions. *Exp Opin Pharmacother* 2017; 18(6): 555-571. doi:10.1080/14656566.2017.1282463
13. Center for Drug Evaluation and Research: Clinical pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). Albiglutide, application number 125431Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125431Orig1s000ClinPharmR.pdf
14. Eperzan, INN-albiglutide. European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eperzan-epar-product-information_en.pdf
15. Kugler AJ, Thimman ML: Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Obes Metab* 2018; 11(1): 187-197. doi:10.2147/DMSO.S134960
16. Lin L, Suwannoi L, Suksonboon N: Efficacy and safety of semaglutide in type 2 diabetes compared with sitagliptin, exenatide ER, insulin glargine, basal insulin and placebo: a systematic review. *Pharm Sci Asia* 2018; 45(3): 123-130. doi:10.29090/psa.2018.03.123
17. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH: Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinetics* 2016; 55(6): 657-672. doi:10.1007/s40262-015-0343-6
18. Wysham CH, Rosenstock J, Vetter ML, Dong F, Ohmann P, Iqbal N: Efficacy and tolerability of the new autoinjected suspension of exenatide once weekly vs. exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(1): 165-172. doi:10.1111/dom.13056

19. Tuchscherer RM, Thompson AM, Truillo JM: Semaglutide: the newest once-weekly GLP-1 RA for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2018; 52(12): 1224-1232. doi:10.1177/1060028018784583
20. Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R: Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2017; 10(1): 79-87. doi:10.2147/DMSO.S126763
21. Madsbad S: Review of head-to-head comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(2): 317-332. doi:10.1111/dom.12596
22. Nauck, MA: The design of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(Suppl. 2): 4-12. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01573.x
23. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL: GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(1): 19-28. doi:10.1177/2042018814559725
24. Woodward HN, Anderson SL: Once-weekly albiglutide in the management of type 2 diabetes: patient considerations. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8(5): 789-803. doi:10.2147/PPA.S53075
25. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietzpas RT, Boitros FT: Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes/Metab Res Rev* 2016; 32(5): 776-790. doi:10.1002/dmrr.2810
26. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2017; 377(13): 1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
27. 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 Managed Care & Specialty Pharmacy (JMCP)* 2018; 24(9): S14-S28. doi:10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s14
28. Unni S, Wittbrodt E, Ma J, Schauerhamer M, Hurd J, Ruiz-Negrón N, et al.: Comparative effectiveness of once-weekly GLP-1 receptor agonists on 6-month glycemic control and weight outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2): 468-473. doi:10.1111/dom.13107
29. Saunders WB, Nguyen H, Kalsekar I: Real-world glycemic outcomes in patients with type 2 diabetes initiating exenatide once weekly and liraglutide once daily: a retrospective cohort. *Diabetes Obes Metab* 2016; 9(2): 217-223. doi:10.2147/DMSO.S103972
30. Mody R, Grabner M, Yu M, Turner R, Kwan AYM, York W, et al.: Real-world effectiveness, adherence and persistence among patients with type 2 diabetes mellitus initiating dulaglutide treatment. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(6): 995-1003. doi:10.1080/03007995.2017.1421146
31. Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T, et al.: Safety and efficacy of once weekly semaglutide vs. sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2): 378-388. doi:10.1111/dom.13082
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann, JFE, Nauck MA, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2016; 375(4): 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
33. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2017; 373(13): 1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
34. Bydureon törzskönyv, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_hu.pdf
35. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kerman WN, Mathieu C, Mingrone G, 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). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
36. Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type diabetes. *NEJM* 2016; 375(19): 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
37. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al.: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
38. Shi F-H, Li H, Cui M, Zhang Z-U, Gu Z-C, Liu X-Y: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers Pharmacol* 2018; 9: 576. doi:10.3389/fphar.2018.00576
39. Coon SA, Crannage EF, Kerwin LC, Guyton JE: Semaglutide once-weekly: improved efficacy with a new safety warning. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(11): 1061-1072. doi:10.1080/17512433.2018.1534201
40. Tahrani AA, Bellary S, Barnett AH: Once-weekly GLP-1R agonists: moving the goal posts. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 260-261. doi:10.1016/S2213-8587(18)30049-4