

Szent János Kórház, Budapest, II. Belgyógyászat-Diabetológia, az SE ÁOK oktatóosztálya,<sup>1</sup> Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet<sup>2</sup>

## 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

Winkler Gábor dr.<sup>(1,2)</sup>

#### Összefoglalás

A glukagonszerű peptid (GLP)-1-mimetikumok választéka folyamatosan bővül, az új származékok több jellemzőjükben (eredet, kémiai szerkezet, receptorkötődés, molekulaméret stb.) különböznek egymástól. Közülük legnagyobb jelentőséggel hatástani eltérésük – rövid, illetve hosszú hatás – és ebből eredően, vércukorcsökkentő természetük (prandialis, nem prandialis hatás) rendelkezik. A közlemény áttekinti ez utóbbi sajátosság klinikai vonatkozásait, majd összefoglalja a hazánkban 2016-ban forgalomba került újabb hosszú hatású, heti egyszeri adagolású változat, a dulaglutid farmakokinetikai és farmakodinámiai jellemzőit. Részletesen ismerteti e készítmény klinikai bevezetését megelőző AWARD vizsgálatokat. Kiemeli, hogy az irodalmi adatok tükrében hatékony és biztonságos készítmény, bevezetése bővíti a 2-es típusú diabetes terápiás eszköztárát, sőt analóg prandialis inzulinvaló kombinálása új távlatokat is nyithat a vércukorcsökkentő kezelésben.

■ **Kulcsszavak:** rövid és hosszú hatású GLP-1-mimetikumok, dulaglutid AWARD vizsgálatok, hatékonyság, biztonságosság

#### **Overview of short- and long acting GLP-1 receptor agonists. The potential place of the once weekly GLP-1 mimetic dulaglutide (TRULICITY®) in the blood glucose lowering therapy of type 2 diabetes**

**Summary:** The selection of glucagon-like peptide (GLP)-1 mimetics is continuously broadening. New derivatives develop, which differ from each other in many aspects (origin, chemical structure, receptor affinity, molecular weight, etc). The most important difference is their duration of action and related to this, their blood glucose lowering effect, ie. the prandial – stronger effect on the postprandial glycemia – or non-prandial nature. The article overviews the clinical consequences of this peculiar difference and summarizes pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the new long acting GLP-1 mimetic, the once weekly dulaglutide, which became recently introduced also in Hungary. It details data of effectiveness and safety of the drug observed in the AWARD series performed as phase III randomized-controlled preclinical studies. It is pointed out, that in the mirror of literary data dulaglutide is effective and safe, its introduction widens the range of antidiabetic therapy in type 2 diabetes, the combination with analogue prandial insulins may even give new therapeutic options and perspectives.

■ **Keywords:** short- and long-acting GLP-1 mimetics, dulaglutide, AWARD studies, effectiveness, safety

## Rövidítések

**bid:** naponta kétszer (bis in die); **BMI:** testtömeg-index (body mass index); **95% CI:** 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence intervall); **DNS:** deoxiribonukleinsav; **DPP-4:** dipeptidilpeptidáz-4; **Fc (fragment):** immunglobulin-molekula nehézlánc része (fragment crystallizable region); **GFR:** glomerularis filtrációs ráta; **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **HOMA2%B:** a béta-sejt-működés új matematikai modellje (homeostasis modell assessment); **IgG:** immunglobulin G; **OAD:** orális antidiabetikus terápia; **pp.:** postprandialis; **qw:** hetente egyszer (quaque weekly); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus

A glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptor-agonisták (mára általánossá vált elnevezésükkel: GLP-1-mimetikumok) mintegy tíz évvel ezelőtt kerültek a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésének eszköztárába. Első képviselőjük, az exenatid (mai névvel: exenatid bid) megjelenése óta újabb és újabb származékokat állítottak elő, amelyek számos jellemzőjükben különböznek egymástól. Így eltérés mutatkozik eredetükben (humán GLP-1-analógok [lira-, albi-, dulaglutid], illetve exendin-4 derivátumok [exenatid bid, exenatid qw, lixisenatid]), kémiai szerkezetükben (kis [liraglutid, exenatid, lixisenatid], illetve nagy molekulájú vegyületek [dula-, albiglutid]) és hatástartamukban (rövid – [exenatid bid, lixisenatid], illetve hosszú hatásúak [exenatid qw, lira-, dula-, albiglutid]).<sup>1,2,3</sup>

A közlemény a hatástartam jelentőségének részletezése mellett a hazánkban ez évben forga-

lomba került újabb hosszú hatású változat, a dulaglutid főbb farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzőit, valamint az alkalmazásával kapcsolatos eddigi klinikai megfigyeléseket tekinti át.

## Rövid és hosszú hatású GLP-1-mimetikumok

Valamennyi GLP-1-mimetikum farmakológiai erősségű (azaz az élettaninál nagyságrendekkel erőteljesebb) GLP-1-receptor-stimuláló hatással rendelkezik. Hatékonyan – bár hatástani sajátosságai függvényében némileg eltérő mértékben –, vércukorfüggő módon csökkentik az éhomi és a postprandialis (pp.) vércukor- és glukagon-, fokozzák a pp. szérum inzulinszintet.<sup>3,4,5,6</sup> Újabb adatok szerint a hosszú hatású változatok közvetlenül gátolják a hepaticus glukóztermelést is.<sup>7</sup> A központi idegrendszeri GLP-1-receptorokon keresztül mér-

1. táblázat. A jelenleg forgalmazott GLP-1-mimetikumok főbb sajátosságai<sup>4,6,9,10</sup>

	Exe. bid	Lixisenatid	Liraglutid	Exe. qw	Albiglutid	Dulaglutid
Szerkezetomológia a humán GLP-1-gyel	53%	kb. 50%	97%	53%	95%	90%
Molekulatömeg (g/mol)	4186	4858	3751	exe.-polimer	72970	59669
Féléletidő	2,4 óra	4,3 óra	11–15 óra	6–7 óra	6–8 nap	kb. 5 nap
T <sub>max</sub>	2,1 óra	2,2 óra	9–12 óra	2,1–5,1 óra*	72–96 óra	48 óra
Clearance	9,1 l/óra	21,2–28,5 l/óra	1,2 l/óra	n.a.	67 ml/óra	0,107 l/óra
Antitestképződés	16–37%**	43–71%**	8,3–8,7%	45%	3,7%	1%
Adagolási gyakoriság	naponta 2x	naponta 1x	naponta 1x	hetente 1x	hetente 1x	hetente 1x
Szerkezeti sajátosság	DPP-4-rezisztens az aminosav-láncban létrehozott változások révén	DPP-4-rezisztens, az exe. továbbalakításával	a C-16 zsírlánc komponens révén erős albuminkötés és heptamer formáció	biodegradabilis polimer mikrogömbökbe encapsulált exe.	GLP-1-dimer albuminnal fuzionálva	GLP-1 IgG4-molekulához kapcsolva

bid: naponta kétszer; exe.: exenatid; IgG: immunglobulin-G; n.a.: nincs adat; qw: hetente egyszer

\* egyszeri adag esetén az első 48 óra alatt mérve, folyamatos adagolás esetén az első 6-7 hét során az exenatid átlagos plazmakoncentrációja fokozatosan emelkedik, ezt követően kb. 300 pg/ml-es exenatidkoncentráció marad fenn, jelezve az egyensúlyi plazmaszint beálltát;

\*\* az adatok erős szórást mutatnak a beadott dózis és a követési idő függvényében

séklük az éhségérzetet, ezáltal csökkentik a táplálékfelvételt. A rövid hatású származékok lassítják – a nem cukorbetegkéhez képest – főleg a diabetes korai szakaszában gyorsult gyomorürülést (az ún. transpylorikus passage-t), a hosszú hatású származékok folyamatos adagolásakor azonban e hatás nem jelentkezik.<sup>3,4,5,6</sup>

A gyomorürülés fokozódása élettani határokon belül rövidült tranzitidót jelent, amely lényegesen elmarad a felgyorsult gyomorürülés klinikai tüneteket és panaszokat okozó formáiban, pl. dumping szindrómában észlelttől. A rövid hatású GLP-1-mimetikumok e gyomormotilitást lassító hatása a táplálékkal elfogyasztott szénhidrátok felszívódásának elhúzódtását, s így a pp. vércukorszint hatékonyabb mérséklését eredményezi (a rövid hatású GLP-1-mimetikumok esetében ez a pp. vércukorcsökkentés egyik legfőbb oka). A hosszú hatású származékok gátló hatása azért nem jelentkezik, mert a gyomorfalli GLP-1-receptorok tartós ingerlése tachyphylaxist, hozzászokást eredményez. E hatástani sajátosságból eredően a rövid hatású GLP-1-mimetikumokat a szakirodalom prandialis, a hosszú hatásúakat nem prandialis (természetű) származékoknak is nevezi.<sup>8</sup>

A hosszú hatású származékok megfigyelések szerint hatékonyabb glikémiás kontrollt – nagyobb átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkenést – eredményeznek T2DM-ben a rövid hatású változatoknál, mivel a GLP-1-receptor-agonista folyamatosan emelke-

dett plazmakoncentrációja miatt inzulinválasztást serkentő és glukagonszekréciót gátló hatásuk tartósabb, jobban érvényesül éjszaka és a hajnali órákban. Így, bár a pp. vércukorszintet mérséklésük a rövid hatású készítményekénél valamivel kevésbé kifejezett – de jól mérhető –, az éhomi és az interprandialis időszakban erőteljesebb kontrollt biztosítanak.<sup>3,6</sup> A ma forgalomban lévő GLP-1-mimetikumok főbb sajátosságait az 1. táblázatban,<sup>4,6,9,10</sup> a rövid és hosszú hatású változatok hatástani jellemzőit a 2. táblázatban<sup>1</sup> foglaljuk össze.

A hatástani jellemzők (prandialis/nem prandialis természet), a hatástartam és az adagolási gyakoriság csak részben függenek össze (ezért is nem rövid hatástartamú, hanem rövid hatású szereket említ az irodalom). Az adagolási gyakoriságot befolyásolja ui. az adott származék és a GLP-1-receptor interakciója is (receptor iránti affinitás, disszociációs sebesség). A lixisenatid fél-életideje pl. alig hosszabb az exenatid eredeti változatáénál (4,3 vs. 2,4 óra), receptorához való kötődése azonban egyes *in vitro* megfigyelések szerint erősebb az exenatidénál (receptor iránti affinitása kb. 4-szerese a humán GLP-1-ének, míg az exenatidé azzal azonos).<sup>11</sup> Ezzel magyarázzák, hogy napi egyszer adva is anyagcsere-javító (míg az exenatid bid változatot kétszer kell adagolni).

A hosszú felezési idejű változatok megjelenésével egyes források a rövid (exenatid bid, lixisenatid) és

## 2. táblázat. A rövid (prandialis) és hosszú hatású (nem prandialis) GLP-1-mimetikumok főbb jellemzői<sup>1</sup>

	Rövid hatású készítmények	Hosszú hatású változatok
Hatóanyagok	exenatid bid, lixisenatid	liraglutid, exenatid qw, dulaglutid, albiglutid**
Fél-életidő	2–4,3 óra	12 óra – néhány nap*
Vércukorszint, éhomi	↓	↓↓
Vércukorszint, pp.	↓↓	↓
Szérum inzulinszint, éhomi	↑	↑↑
Szérum inzulinszint, pp.	↓	↑
Szérum glukagontartalom	↓	↓
Gyomorürülés	lassul	nincs hatás
Vérnyomás	↓	↓
Szívfrekvencia	n. v. / ↑ (0–2 ütés/min)	↑ (2–5 ütés/min)
Súlycsökkenés	1–5 kg	2–5 kg
Émelygés, hányinger	az esetek 20–50%-ában, lassan csillapul (fennmaradhat 4–12 héten át)	az esetek 20–40%-ában, rövid idő (4–8 hét) alatt szűnik

n. v.: nem változik; ↑: fokozott; ↓: csökkent;

\* az exenatid qw fél-életideje hosszabb a csoport többi tagjénál;

\*\* ez idő szerint nálunk nincs forgalomban

hosszú hatású származékok (liraglutid) mellett – a bázisinzulin-analógok mintájára – ultrahosszú hatásúakat (dula-, albiglutid, exenatid qw) is megkülönböztetnek (ez a különbségtétel azonban egyelőre nem vált szélesebb körben használttá). A rövid hatásúakat naponta kétszer (exenatid bid) vagy egyszer (lixisenatid), a hosszú hatásúakat naponta egyszer, az ultrahosszú változatokat hetente egyszer kell adagolni.

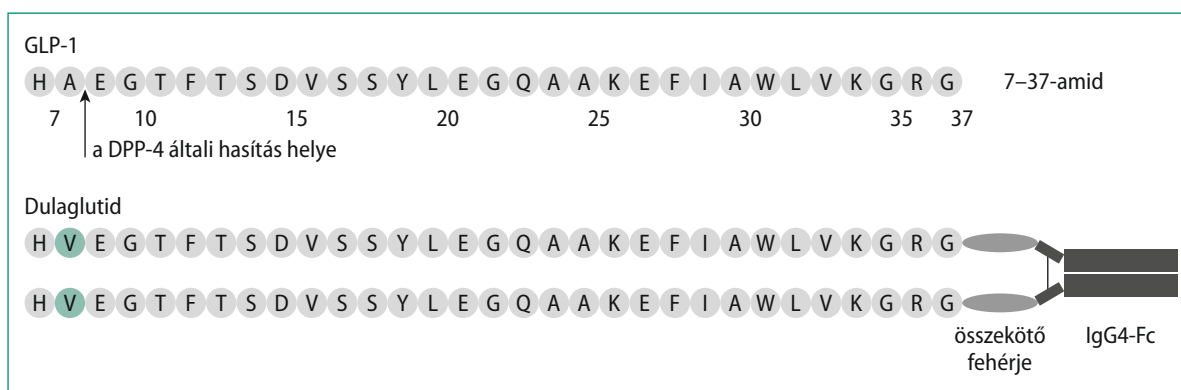
### A dulaglutid szerkezeti, farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzői

A dulaglutid (az első közlésekben LY2189265, gyári készítményként Trulicity®) rekombináns DNS technológiával előállított fúziós fehérje, amely két, egymáshoz diszulfidhíddal kapcsolódó peptidláncból áll. Az aminosavláncok mindegyike azonos módon épül fel: módosított humán GLP-1-szekvenciát egy rövid összekötő peptid humán IgG4 nehézlánc fragmentumával (Fc) kapcsol össze (1. ábra). A GLP-1-szekvencia a natív humán változattól több helyen eltér – a 8-as pozícióban alanin helyett glicint, a 26-os helyen glicin helyett glutaminsavat, a 36-os helyzetben arginin helyett glicint tartalmaz –, ez biztosítja a molekula DPP-4-rezisztensségét.<sup>1,4,12</sup> E módosítások ellenére a dulaglutid szerkezete kb. 90%-os egyezést mutat a humán GLP-1-ével, molekulásúlya viszont nagyságrenddel nagyobb annál (59669 vs. 3297,6 gramm/mol). A szerkezeti homológiának köszön-

hetően antitestképződés csak ritkán, a bevezetését megelőző klinikai vizsgálatok adatai szerint 1% körüli gyakoriságban fordul elő.<sup>1,12,13,14</sup>

Vízoldékony molekula, injekciós patronban tiszta, vízserű oldat. Beadása egy dózist tartalmazó előtöltött – használatra kész („ready-to-use”) – tollal (pen) történik a subcutan térbe.<sup>15</sup> Nagy molekulatömegéből és méretéből adódóan felszívódása lassú, vese clearance-e az eddig forgalomba került származékok között a legalacsonyabb (0,75 mg-os adagban adva 0,111 l/óra, 1,5 mg-os dózisban 0,107 l/óra). Felezési ideje kb. 5 nap, ami folyamatos adagolás esetén heti egyszeri beadást tesz lehetővé. Egyszeri bejuttatását követően maximális plazmakoncentrációja viszonylag gyorsan, átlagosan 48 óra alatt, az ismételt beadásokat követő steady state plazmaszint a 2–4. hét között alakul ki. Mindez azt eredményezi, hogy a glikémiás kontroll már az első beadást követően javul, az éhomi vércukorszint csökkenése pedig a 2. héttől kezdve csaknem maximális mértékű. Farmakokinetikáját a beadás helye (kar, csípő, alhas), a nem, a rassz, az életkor és a tápláltsági állapot érdekében nem befolyásolja. A szervezetből biotranszformáció útján, aminosav-összetevőkre bontva, az általános fehérjekatabolizmus útvonalain keresztül ürül.<sup>16,17</sup>

Két hatáserősségben (0,75, 1,5 mg, egyaránt 0,5 ml oldatban) kerül forgalomba. Hetente egyszer, mindig azonos napon kell beadni, a nap folyamán azonban bármikor, étkezéstől függetlenül adagolható. Ha a beadás valamilyen okból elmarad, há-



1. ábra. A dulaglutid fő szerkezeti elemei.<sup>1</sup> A GLP-1 lánc aminosavcseréi és a két molekularészt összekötő diszulfidhíd az ábrán nem szerepel

rom napon (72 órán) belül pótolható. Ha a következő esedékes adagig kevesebb, mint 72 óra van hátra, az elmaradt adagot ki kell hagyni.<sup>16,18</sup>

Monoterápiás alkalmazás esetén – ez a csoport más tagjaival egyezően hazai gyakorlatunknak nem lesz része – ajánlott dózisa heti  $1 \times 0,75$  mg, kombinációkban alkalmazva – metforminnal, metforminnal + szulfanilureával, metforminnal + pioglitazonnal, valamint prandialis inzulinval együtt is adható – heti  $1 \times 1,5$  mg. (Befejeződött a csak szulfanilureával történő együttadásának tanulmányozására indított AWARD 8 vizsgálat is, ez a kombináció azonban ez idő szerint nem képez törzskönyvi javallatot.) Nincs szükség dózismódosításra 65 év feletti személyek esetében, illetve enyhe és közepes súlyos veseelégtelenség fennállásakor sem. Súlyos veseműködési zavarban ( $GFR < 30$  ml/min) nem adható.<sup>16</sup>

A dulaglutid farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedők körében egy vizsgálatban tanulmányozták. Azt találták, hogy a maximális plazmakoncentráció kialakulásának ideje a kontrollcsoportéhoz képest megnőtt, értéke a májkárosodás súlyosságával korrelált. A dulaglutid-expozíció és a májkárosodás mértéke között azonban semmilyen összefüggés nem volt megállapítható, így az észlelt eltérést klinikai szempontból nem tartották jelentősnek.<sup>16</sup>

A szer biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluliakban még nem vizsgálták, e korosztályban ezért alkalmazása kellő számú adat ismertté válásáig kerüendő.

### Klinikai hatékonyság: az AWARD vizsgálatok

A dulaglutid hatékonyságát és biztonságosságát az AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes) vizsgálat sorozatban, III. fázisú, multicentrikus, többségében multinacionális, randomizált-kontrollált, párhuzamos karú tanulmányokban értékelték. A készítmény teljes potenciális alkalmazási spektrumát átfogva, vizsgálták monoterápiás (AWARD-3), kettes (AWARD-5, -6), illetve hármas kombinációban (AWARD-1, -2), valamint lispro inzulinval kombinált adásának (AWARD-4) hatékonyságát és biztonságosságát. A vizsgálatok felépítése azonos volt: a randomizációt szükség szerint gyógyszerkimosá-

si szakasz, majd az elsődleges és – ha volt – végső értékelési pontig tartó időszak követte. A végső értékelés után általában beiktattak egy rövidebb biztonságossági utókövetési periódust is. A vizsgálatok közül nyomtatásban ez ideig az AWARD 1-6 vizsgálat eredménye jelent meg.<sup>19,20,21,22,23,24</sup> Az AWARD 8 lezárult, de még nem publikálták, az AWARD 7 és 9 pedig még zajlik. A készítmény cardiovascularis biztonságosságának felmérésére indították a placebo-kontrollos REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) tanulmányt, amelynek eredményét 2019-ben teszik majd közzé.<sup>18</sup>

A dulaglutid hatékonyságát aktív komparátorhoz viszonyítva elemezték: a superioritás, illetve non-inferioritás statisztikai jellemzőit előre specifikálták és minden dózis vonatkozásában külön-külön meghatározták. Rögzítették a klinikai jellemzők (vérnyomás, testsúly) változását, a biztonságosság vonatkozásában a mellékhatások gyakoriságát, intenzitását, a nem kívánt vércukor-esések előfordulását, súlyosságát. Az AWARD vizsgálatok legfontosabb jellemzőit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Az AWARD-1 vizsgálatba olyan  $>18$  éves,  $23\text{--}45$  kg/m<sup>2</sup> BMI-értékkel rendelkező T2DM-es személyeket vontak be, akik orális antidiabetikus monoterápia mellett  $7,0\text{--}11,0$ , kombinált OAD kezelés mellett  $7,0\text{--}10,0\%$  közötti HbA<sub>1c</sub>-értékkel rendelkeztek (és 3 hónapon belül nem kaptak GLP-1-mimetikumot, illetve inzulint). A betegek a maximálisan tolerált metformin és napi  $30\text{--}45$  mg pioglitazon szedése mellett  $2:2:2:1$  arányú randomizációban az egyik karon heti  $1 \times 0,75$ , a másik ágon  $1 \times 1,5$  mg dulaglutidot kaptak, egy további ágon 4 héten át napi  $2 \times 5$  µg, majd a további időszakban napi  $2 \times 10$  µg exenatidot (exenatid bid) kaptak. Egy negyedik ágon, beadótollal, heti  $1 \times$  placebo-t tartalmazó injekció adagolására került sor. A hatékonysági és biztonságossági mutatók 26. heti kiértékelése után a placebo ágon lévőket  $1:1$  randomizáció szerint heti  $1 \times 0,75$ , illetve  $1 \times 1,5$  mg dulaglutidra állították, s a követést további 26 héten keresztül folytatták.

Mindkét dulaglutiddózis glikémiás hatékonysága szignifikáns mértékben ( $p < 0,01$ ) felülmúlta az exenatidét, e csoportokban nagyobb volt a  $<7,0$ , illetve  $<6,5\%$  HbA<sub>1c</sub>-értéket elérők száma is. A heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutidot kapók között az éhomi vércukor, valamint az ebéd és vacsora utáni pp. vércukor átlagos értéke kifejezettebben csökkent

az exenatid ágon lévőkéhez képest. A 26. héten heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutid mellett  $-1,30 \pm 0,29$ , a kisebb adagot kapók között  $+0,20 \pm 0,29$ , az exenatid bid ágon  $-1,07 \pm 0,29$  kg súlyváltozás volt megfigyelhető (a placebo karon a súly kifejezetten nőtt  $+1,24 \pm 0,37$  kg). Dulaglutid és exenatid mellett gastrointestinalis mellékhatások (émelygés, hányinger, hányás, hasmenés) fordultak elő, többségében enyhe és átmeneti jelleggel, érdemben azonos gyakorisággal. Kis – a két dulaglutidkezelési ágon azonos – mértékben ( $2,80 \pm 0,52$  ütés/perc) emelkedett a szívfrekvencia. Súlyos hypoglykaemia nem fordult elő. A biztonságossági paraméterek az 52. heti kiértékeléskor érdemben azonosnak bizonyultak.<sup>19</sup>

Az AWARD-2 vizsgálat bevonási feltételei lényegében egyeztek az előzőével, a betegek azonban megelőzően egy-három vércukorcsökkentőt szedhettek. A bevontak ismert átlagos diabetestartama 9 év,  $HbA_{1c}$ -értéke 8,1% volt. A vizsgálatra való alkalmasság megállapítását követően a korábbi antidiabetikumok közül csak a metformint és a glimepiridet hagyták meg, illetve, akik korábban nem e szereket kapták, azoknál metformin (maximálisan tolerált dózis, illetve 1500 mg/nap) – glimepirid (4 mg/nap) kombinációt vezettek be. Ezt követően 1:1:1 randomizáció szerint az előzőek kiegészítéseként („add-on”) egy-egy karon dulaglutid kisebb, illetve nagyobb dózisát indították, egy harmadik ágon 10 E/nap kezdőadagú glargin adását kezdték. A glargin titrálása előre meghatározott séma szerint,  $<5,6$  mmol/l éhomi vércukorszintet célul kitűzve, 2-3 naponkénti dózisémeléssel történt. (Átlagos adagja az 52. héten 29 E volt.)

A dulaglutid heti  $1 \times 0,75$  mg-os adagja mind az 52., mind a 78. heti kiértékeléskor non-inferiornak bizonyult a glarginhoz képest, míg a nagyobb dózis tekintetében mindkét időszak vonatkozásában szuperioritás volt megerősíthető. Az 52. hétre a heti  $1 \times 1,5$  mg-os adagot kapók nagyobb aránya érte el  $<7,0\%$ -os  $HbA_{1c}$ -értéket a glargin ágon lévőkéhez képest (így maradt a 78. heti értékeléskor is). Csökkent az éhomi vércukorszint is. A pp. vércukorszint átlagos csökkenése szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) nagyobb volt heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutid alkalmazásakor a glargin ágon lévőkéhez képest. Heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutid mellett a testsúly az 52. héten  $-1,87 \pm 0,24$ ,  $1 \times 0,75$  mg alkalmazásakor  $-1,33 \pm 0,24$  kg-mal csökkent, a glargin ágon nőtt ( $+1,44 \pm 0,24$  kg,  $p < 0,001$  mindkét ág vs. glargin).

A dulaglutidot kapók mindkét csoportjában kevesebb volt a nem kívánt vércukoresés – az éjszakai hypoglykaemiákat is beleértve – a glargin ágon lévőkéhez képest. A szívfrekvencia dulaglutid mellett kis mértékben nőtt, a glargin ágon csökkent, a vérnyomás értékelhetően nem változott. Dulaglutid adagolásakor gastrointestinalis mellékhatások fordultak elő – enyhék és átmenetiek –, de 3 pancreatitis-esetet is regisztráltak.<sup>20</sup>

Az AWARD-3 vizsgálat a dulaglutid monoterápiás hatékonyságát vizsgálta. E vizsgálat is két értékelési szakaszban (26., illetve 52. hét) zajlott. A résztvevők három párhuzamos karon heti  $1 \times 0,75$ , illetve 1,5 mg dulaglutid, illetve az egyéni tűrőképesség függvényében napi 1500-2000 mg metformint kaptak. A kiindulási átlagos  $HbA_{1c}$ -érték 7,6% volt.

Mindkét értékelési periódusban a dulaglutid szuperiornak bizonyult a metforminhoz képest (3. táblázat). E csoportokban a bevontak nagyobb százalékka (62, illetve 63) érte el a  $HbA_{1c} < 7,0\%$  célértéket a csak metformint kapókhöz képest (54%,  $p = 0,02$  mindkét dulaglutid csoport vs. metformin). Hasonlóan alakult a  $<6,5\%$ -os értéket elérők csoportonkénti aránya, és ezen értékekkel korrelálva kedvezőbben alakult a 8 pontos vércukor-önellenőrzéssel mért értékek átlaga is. A HOMA2%-B érték vizsgálata azt mutatta, hogy a dulaglutid eredményezte anyagcsere-javulás döntő mértékben az inzulin-elválasztás fokozódásának és nem az inzulinhatás javulásának az eredménye. A nagyobb dulaglutid-dózist kapók 26. heti súlycsökkenése ( $-2,29 \pm 0,24$  kg) érdemben nem különbözött a metformint szedőkéitől ( $-2,22 \pm 0,24$  kg), és mindkettő felülmúlta a kisebb dulaglutidadaggal kezeltékét ( $-1,36 \pm 0,24$  kg). Súlyos hypoglykaemia, illetve pancreatitis nem fordult elő, esetenként azonban metformin és dulaglutid mellett is megfigyelték a pancreas-amiláz és -lipáz kismértékű, reverzibilis emelkedését. Az egyéb mellékhatások az előző vizsgálatok kapcsán leírtakkal egyeztek.<sup>21</sup>

Az AWARD-4 vizsgálat heti egyszer adagolt dulaglutid prandialis alkalmazott lispro inzulinnal történő kombinálásának hatékonyságát elemezte naponta, lefekvéskor adott glargin + lispro kombináció eredményességével összevetve (mindegyik csoportban metforminnal vagy anélkül). E tanulmányt is három karon folytatták, s két időszak (26., illetve 52. hét) anyagcsere-, klinikai és biztonságossági mutatóit értékelték.

3. táblázat. A dulaglutid glikémiás hatékonysága az AWARD vizsgálatokban<sup>19,20,21,22,23,24,25</sup>

Vizsgálat neve	Bevonás előtti antidiab. terápia	Idő-tartam (hét)	Kísérő antidiab. terápia	Aktív komparátor	Vizsgált csoportok	n	HbA <sub>1c</sub> -változás (%±SE)	Elsődleges végpont vs. aktív komp.	
								0,75 mg/hét dulaglutid	1,5 mg/hét dulaglutid
AWARD-1	OAM 2OAD	26	MET+PIO	EXE.bid	D 0,75	263	-1,30±0,06	S	S
					D 1,5	260	-1,51±0,06		
					EXE	252	-0,99±0,06		
					PL	124	-0,46±0,08		
		52			D 0,75	254	-1,07±0,08	(S)	(S)
					D 1,5	245	-1,36±0,08		
AWARD-2	OAM, 2OAD, 3OAD	52	MET+GLIM	GLAR	D 0,75	248	-0,76±0,06	NI	S
					D 1,5	252	-1,08±0,06		
					GLAR	240	-0,63±0,06		
					D 0,75	243	-0,62±0,07		
		78			D 1,5	242	-0,90±0,07	(NI)	(S)
					GLAR	238	-0,59±0,07		
AWARD-3	életmód v. OAM (kivéve: TZD)	26	-	MET	D 0,75	242	-0,71±0,06	S	S
					D 1,5	233	-0,78±0,06		
					MET	226	-0,56±0,06		
					D 0,75	218	-0,55±0,07		
		52			D 1,5	220	-0,70±0,07		
					MET	213	-0,51±0,07		
AWARD-4	INZ±MET	26	LISP	GLAR	D 0,75	243	-1,59*	S	S
					D 1,5	235	-1,64		
					GLAR	248	-1,41		
					D 0,75	224	-1,42*		
		52			D 1,5	222	-1,48	(S)	(S)
					GLAR	236	-1,23		
AWARD-5	OAM 2OAD	26	MET	SITA	D 0,75	268	-1,01±0,06	(S)	(S)
					D 1,5	258	-1,22±0,05		
					SITA	270	-0,61±0,05		
					PL	124	-0,03±0,07		
		52			D 0,75	243	-0,87±0,06	S	S
					D 1,5	238	-1,10±0,06		
					SITA	350**	-0,39±0,06		
					D 0,75	184	-0,71±0,07		
		104			D 1,5	192	-0,99±0,06	(S)	(S)
					SITA	281***	-0,32±0,06		
D 0,75	269		-1,42±0,05						
LIRA	269		-1,36±0,05						
AWARD-6	OAM (MET)	26	MET	LIRA	D 1,5	269	-1,42±0,05	NI	
LIRA	269	-1,36±0,05							

n: az adott vizsgálati időszakot csoportonként befejezők száma (az eredmények a teljes kezelendő [intention-to-treat] csoportra vonatkoznak); SE: standard hiba; D: dulaglutid (0,75, illetve 1,5 mg); OAM: orális antidiabetikus monoterápia; 2, 3 OAD: kettős, hármas kombinációjú orális antidiabetikus terápia; MET: metformin; PIO: pioglitazon; EXE: exenatid bid; GLIM: glimepirid; INZ: inzulin; GLAR: glargin; LISP: lispro inzulin; LIRA: liraglutid; PL: placebo; S: superior; NI: non inferior;

\* átlag±SE érték helyett a 95%-os megbízhatósági tartományt szerepeltetik, helyhiány miatt ennek feltüntetésétől ehelyütt eltekintettünk

\*\* a kezdettől fogva sitagliptint kapók csoportjában a vizsgálat első szakaszának végén 238 fő szerepelt, a szám később azért nőtt, mert a placebót kapók is a 27. héttől kezdve sitagliptint kaptak

\*\*\* a kezdettől fogva sitagliptint kapók száma 186.

A szuperioritás/non-inferioritás elsődleges végpont tekintetében vizsgált adatait dőlt szedéssel jelöltük. A zárójelben szereplő jelzések a köztes időszakra vonatkoznak és vizsgálatuk nem volt az elsődleges elemzések célkitűzése

A glikémiás kontrollt tekintve a dulaglutid + prandialis inzulinanalóg kombináció hatékonyabbnak bizonyult a glarginnal felépített kezelési rendszerrel szemben. A dulaglutid ágakon a testsúly kedvezőbben változott (a 26. héten:  $-0,87$  kg [95% CI:  $-1,40 - -0,34$ ], illetve  $+0,18$  kg [ $-0,35 - +0,71$ ]) a glargin karon lévőkéhez képest ( $+2,33$  kg [ $1,80 - 2,86$ ],  $p < 0,001$  mindkét dulaglutid ágra nézve). Dulaglutid mellett valamivel nagyobb lisproadag alkalmazása volt szükséges (a 26. héten:  $0,99$ , illetve  $1,03$  E/kg vs.  $0,72$  E/kg). A különbség az 52. hétre érdemben nem változott. A dulaglutid ágakon a randomizációtól számítva 2 (septicaemia, pneumonia), a glargin karon 3 haláleset fordult elő (kamrafiibrilláció, cardiogen shock, illetve ismeretlen ok), az alkalmazott készítményekkel egyik sem volt összefüggésbe hozható. A dulaglutidot kapók között gyakoribb volt a főleg kezdetben jelentkező, enyhe és átmeneti émelygés, hányinger, hasmenés.<sup>22</sup>

E vizsgálat jelentőségét figyelmet érdemlő eredményei mellett az emeli ki, hogy a jövő új terápiás lehetőségét vetíti fel. Eddig ui. a GLP-1-mimetikum – inzulin kombináció vonatkozásában a készítmények bázisinzulinnal történő együttadásában gondolkodtunk, ahol alapvetően a bázisinzulin-analóg komponens biztosítja az éhomi és interprandialis vércukorszint célértéken tartását, a másik összetevő pedig az éhomi vércukorszintet additív módon csökkentve a pp. vércukor-emelkedés mérséklését segíti. A dulaglutid-lispro kombinációban a „szerepek felcserélődnek”: a dulaglutid tölt be éhomi vércukorszintet szabályozó szerepet, s a lisproval együtt mérsékli az étkezések vércukoremelő hatását.

Az AWARD-5 vizsgálatot dulaglutid sitagliptinhez viszonyított hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére indították. A vizsgálatot 4 karon (dulaglutid heti  $1 \times 0,75$ ,  $1 \times 1,5$  mg, sitagliptin napi 100 mg, placebo) folytatták, a 26. hét után azonban a placebo karon lévő napi 100 mg sitagliptint kaptak. Értékelés a 26. és az 52. héten történt,<sup>23</sup> majd újabb 52 hetes kiterjesztést végeztek.<sup>24</sup>

A dulaglutid mindkét dózisa erőteljesebb HbA<sub>1c</sub>-csökkenést biztosított a sitagliptinhez képest ( $p$  az 52. héten mindkét karra vonatkoztatva  $< 0,01$  vs. sitagliptin, a statisztikai különbség a 104. héten is megmaradt), és a készítményt kapók kö-

zött a sitagliptin ágon lévőkéhez képest jóval erőteljesebben csökkent az éhomi vércukorszint is. A nagyobb dulaglutidadagot kapók között az 52. héten  $-3,03 \pm 0,22$ , a kisebb dózissal kezelték körében  $-2,60 \pm 0,23$  kg súlycsökkenés volt igazolható, míg a sitagliptin ágon ez csak  $-1,53 \pm 0,22$  kg volt ( $p < 0,001$  mindkét dulaglutid csoport vs. sitagliptin ág). Az egyes csoportok különbsége a 104. héten is megmaradt ( $-2,88 \pm 0,25$ ,  $-2,39 \pm 0,26$ , illetve  $-1,75 \pm 0,25$  kg). A gastrointestinális mellékhatások a dulaglutid csoportokban gyakoribbak voltak (hányinger: 17, illetve 15 vs. 7%, hasmenés: 16, 12, vs. 6%, hányás: 14, 8, vs. 4%). Klinikailag releváns mértékben dulaglutidellenes antitestek, pancreas-, illetve pajzsmirigy-eltérés nem voltak kimutathatók.<sup>23,24</sup>

Az AWARD-6 nyílt, randomizált, multicentrikus, multinacionális vizsgálat heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutid, illetve napi  $1 \times 1,8$  mg liraglutid hatékonyságát és biztonságosságát vetette össze. Korábban legalább napi 1500 mg metformin szedése ellenére 7,0–10,0% közötti HbA<sub>1c</sub>-értékkel,  $\leq 45,0$  kg/m<sup>2</sup> BMI-vel rendelkező T2DM-es személyek kerültek bevonásra. A liraglutid kezdődózisa napi  $1 \times 0,6$  mg volt, amit egy hét elteltével  $1 \times 1,2$  mg-ra, újabb egy hét múlva  $1 \times 1,8$  mg-ra emeltek. A dulaglutid adagja kezdettől fogva azonos volt.

A 26. heti értékeléskor a két karon elért átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkenés egymástól 0,06%-ban (95% CI  $-0,19 - 0,07$ ) különbözött (a kiindulási átlagosan 8,1%-os HbA<sub>1c</sub>-érték a dulaglutid ágon 1,42, a liraglutid ágon 1,36%-kal csökkent). A dulaglutid vonatkozásában a non-inferioritás teljesült, a liraglutid legnagyobb dózisához képest azonban superioritás nem volt igazolható. (A  $< 7,0\%$  HbA<sub>1c</sub>-értéket elérők aránya mindkét csoportban 68%, a  $< 6,5\%$ -ot elérőké 55, illetve 51% volt. Az éhomi és a pp. vércukorszint csökkenésében a két ágon lévő között nem volt különbség.) A súlycsökkenés a liraglutid ágon volt nagyobb ( $-2,90 \pm 0,22$  vs.  $-3,61 \pm 0,22$ ,  $p < 0,0001$ ). A mellékhatások gyakorisága, jellege a két ágon érdemben nem különbözött. Súlyos hypoglykaemia nem fordult elő.<sup>25</sup>

A még zajló AWARD-7 vizsgálat dulaglutid vs. glargin hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálja közepesen súlyos, illetve súlyos veseműködési zavarban szenvedőkön. A már lezárult, de még nem ismertett AWARD-8 glicemipirid mellett, kettős kombinációban alkalmazott dulaglutid



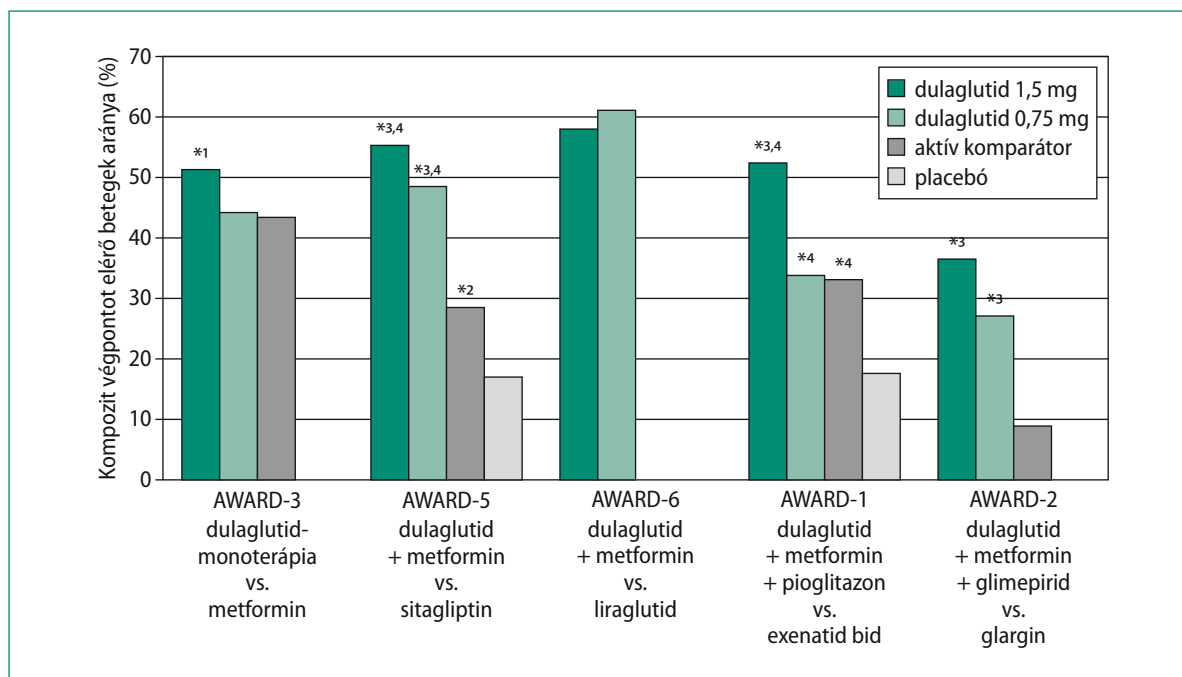
eredményességét, az ugyancsak folyamatban lévő AWARD-9 tanulmány glargin + metformin + dulaglutid alkalmazását elemzi.<sup>18</sup>

### A klinikai vizsgálatok összesített értékelése

Az AWARD 1, 2, 3, 5 és 6 vizsgálat együttes értékelése alapján e vizsgálatok 26. hetében a heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutidot kapók 37–58, az  $1 \times 0,75$  mg-os adaggal kezelték 27–49%-a érte el a „ $HbA_{1c} < 7,0\%$ , nincs súlygyarapodás, nincs hypoglykaemia” összetett végpontot. (Az AWARD 4 vizsgálat eredményeit, a dulaglutid lispróval kombinált alkalmazását más, speciális betegcsoport bevonása folytán e feldolgozásból kihagyták, jóllehet, a dulaglutidkezelési ág a glikémiás kontroll tekintetében szuperiorinak bizonyult a glargin karon lévőkéhez képest). A heti  $1 \times 1,5$  mg dulaglutidot kapók között szignifikánsan több résztvevő esetében teljesült a kompozit végpont, mint metformin, sitagliptin, glargin vagy exenatid bid alkalmazásakor.

A heti  $1 \times 0,75$  mg dulaglutidot kapók között is nagyobb volt a kompozit végpontot elérők aránya, mint sitagliptin, illetve glargin alkalmazásakor (2. ábra).<sup>26</sup>

Egy másik összevetésben három, egyaránt heti egyszer adagolandó GLP-1-mimetikum (dulaglutid, exenatid qw és a nálunk még nem forgalmazott albiglutid) hatékonyságát és biztonságosságát vetették össze több mint 16000 beteg észlelését feldolgozó 33 megjelent tanulmány elemzésével. A glikémiás hatékonyság és a súlyleadás tekintetében összevethetőnek bizonyultak – érdemi különbség közöttük nem volt tehető –, a systolés vérnyomás – a placebo ágon észlelthez viszonyított – kisfokú csökkenése ( $-2,09$  Hgmm [95% CI  $-4,88 - 0,70$ ]) csak a dulaglutid esetében volt megerősíthető. Az injekciók beadási helyén kialakuló reakciók kivételével – amelyek az exenatid qw esetében nagyobb gyakorisággal fordult elő – nem találtak különbséget a mellékhatások és a nem kívánt vércukoresések gyakoriságában.<sup>27</sup> Dulaglutid alkalmazásakor mellékhatásként



2. ábra. A kompozit végpontot ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ , nincs súlygyarapodás, nincs hypoglykaemia) elérő betegek aránya az AWARD vizsgálatok 26. hetében (forrás: Dungan KM, et al.: *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 49-55.)

\*1  $p < 0,05$  vs. aktív komparátor; \*2  $p < 0,05$  vs. placebo; \*3  $p < 0,001$  vs. aktív komparátor; \*4  $p < 0,001$  vs. placebo

– más GLP-1-mimetikumokkal egyezően – gastrointestinalis természetűek jelentkeztek a legtöbbször (émelygés, hányinger, hányás, hasmenés). Jellemzően enyhék vagy közepes erősségűek voltak, és a kezelés megszakítását csak elvétve igényelték. Leggyakrabban a kezelés első két hetében jelentkeztek, ezt követően előfordulásuk gyorsan csökkent. Az injekció beadása helyén esetenként bőrpír, viszkető érzés jelentkezett, de előfordulásuk kis gyakoriságú volt (helyi reakció az összes vizsgáltak 1,9, erythema a bevontak 0,7, túlérzékenységi reakció 0,5%-ában).<sup>16,26,27,28</sup> Dulaglutidterápia a kezelés során képződött dulaglutidellenes antitestek 1,6%-os – alacsony gyakoriságú – előfordulásával járt. Ez arra utal, hogy a GLP-1 szerkezeti módosítása és a megváltoztatott IgG4 molekularész a natív változatokkal (humán GLP-1, illetve IgG4) való nagyfokú egyezésből adódóan minimalizálja a dulaglutid elleni immunválasz kockázatát.<sup>16</sup>

Minthogy vércukorcsökkentő hatása glukózfüggő, a dulaglutid önmagában alkalmazva érdemben nem fokozza a nem kívánt vércukoresések kockázatát. Inzulin secretagog hatású vércukorcsökkentővel (szulfanilurea) vagy inzulinnal együttadva azonban hypoglykaemia gyakrabban fordulhat elő. A komponensek adagjának gondos megválasztásával e kockázat csökkenthető.<sup>27,28</sup> A II-es és III-as fázisú vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy a dulaglutidkezelés nem növelte a keringési kockázatot a komparátor ágakon folyó kezeléshez képest (HR: 0,57 [95% CI 0,30–1,10]).<sup>16</sup> E tekintetben a még zajló, már említett REWIND vizsgálat adhat majd végleges választ.

Összefoglalva megállapítható, hogy a rendelkezésre álló irodalmi adatok tükrében a dulaglutid hatékony és biztonságos készítmény, szélesíti a hosszú hatású GLP-1-mimetikumok választékát, oldatként, előtöltött, használatra kész tollban történő kiszerezése és heti egyszeri, dózistitrálás nélküli adagolhatósága egyszerű, kényelmes alkalmazást tesz lehetővé. Terápiában betöltött helye más GLP-1-mimetikumokkal egyezően a T2DM szekenciális kezelésének egészében megjelölhető, testsúlycsökkentő természete, alacsony hypoglykaemia-kockázata előnyt jelenthet már a korai antidiabetikus kezelésben is. Prandialis inzulinanalóggal való együttadása új alternatívát jelenhet a T2DM vércukorcsökkentő kezelésében.

### Köszönetnyilvánítás

A közlemény megjelenését a Lilly Hungária Kft. támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet a Lilly Hungária Kft. álláspontjától. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

## Irodalom

- Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 721-742.
- Winkler G: GLP-1 mimeticumok differenciálterápiája. *Diabetologia Hungarica* 2014; 22(2): 101-108.
- Gallwitz B: GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and beyond – new insights 2015. *European Endocrinol* 2015; 11(1): 21-25.
- Gupta V: Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 17(3): 413-421.
- Burcelin R, Gourdy P, Dalle S: GLP-1 – based strategies: a physiological analysis of differential mode of action. *Physiology* 2014; 29(2): 108-121.
- Madsbad S: Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2015 (on-line). DOI: 10.1111/dom.12596
- Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, Kramer MHH, Cahen DL, van Raalte DH: Gastrointestinal actions of glucagon-like peptide-1-based therapies: glycaemic control beyond the pancreas. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(3): 224-235.
- Davidson JA: Differential effects of prandial and non-prandial GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes therapy. *Postgrad Med* 2015; 127(8): 827-841.
- Lund A, Knop F K, Vilsbøll T: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 2014; 25(5): 407-414.
- Fineman MS, Mace KF, Diamant M, Darsow T, Cirincione BB, Booker Porter TK, et al.: Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(6): 546-554.
- 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.
- Lorenz M, Evers A, Wagner M: Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(14): 4011-4018.
- Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, et al.: Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26(4): 287-296.
- Sanford M: Dulaglutide: first global approval. *Drugs* 2014; 74(17): 2097-2103.
- Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, Threlkeld R, Ignaut DA: Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. *J Diab Sci Technol* 2015; 9(5): 1071-1079.
- Dulaglutid alkalmazási előírás 2015. Forgalomba hozatali engedély: EU/1/14/956/001-008
- Geiser JS, Heathman MA, Cui X, Martin J, Loghin C, Chien JY, et al.: Clinical pharmacokinetics of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: analyses of data from clinical trials. *Clin Pharmacokin* 2016 doi: 10.1007/s40262-015-0338-3 (published online 27 Oct 2015)
- Jermendy Gy: Dulaglutid (in: Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, in press)
- Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Aticco C, et al.: Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin vs. exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2159-2167.
- Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V: Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2241-2249.
- Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V: Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy vs. metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2168-2176.
- Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, et al.: Once-weekly dulaglutide vs. bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385(9982): 2057-2066.
- Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z: Efficacy and safety of dulaglutide vs. sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2149-2158.
- Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z: Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide vs. sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 849-858.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst J, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al.: Once-weekly dulaglutide vs. once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1349-1357.
- Dungan KM, Raz I, Skrivaneck Z, Sealls W, Fahrback JL: Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7,0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(1): 49-55.
- Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al.: Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(11): 1065-1074.
- Gurung T, Shyangdan DS, O'Hare JP, Waugh N: A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2015; 8(8): 363-386.

Közlésre érkezett: 2016. február 12.

Közlésre elfogadva: 2016. május 19.

## A levelezésért felelős szerző:

**Dr. Winkler Gábor**

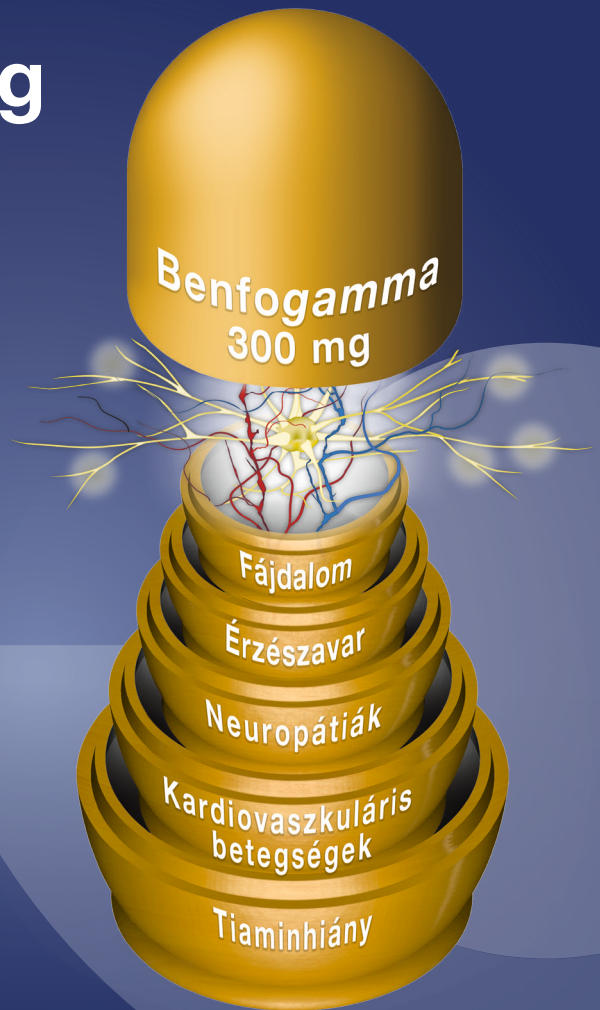
Szent János Kórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia  
1125 Budapest, Diós árok 1-3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

# Benfogamma 300 mg

Oki terápia a cukorbetegség szövődményeinek kezelésében

- **csökkenti a diabeteses szövődmények progresszióját**<sup>1,2,3</sup>
- **gátolja a hiperglikémiás eredetű károsodás négy alternatív anyagcsere-útvonalát**<sup>4,5</sup>
- **megelőzi a glikációs végtermék (AGE) által indukált mikro- és makrovaszkuláris endotheliális diszfunkciót**<sup>1</sup>
- **segíti a tiaminhiányos állapotok hatékony kezelését, mert a benfotiamin biohasznosulása ötször jobb a tiaminhoz képest**<sup>6</sup>



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005.
3. Pan X et al.: Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133; 1342-1351.
4. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape U A, Porta M: Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem.* 281(14): 9307-9313, 2006.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundert-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997

**Benfogamma 300 mg filmtableta** rövidített alkalmazási előírás, hatóanyag: 300 mg benfotiamin, ATC kód: A11DA03

**Terápiás javallatok:** A Benfogamma 300 mg filmtableta B1-vitaminhiány okozta neuropathiák és cardiovascularis betegségek kezelésére ajánlott. A terápiás javallat a klinikai B1-vitaminhiányos állapotok kezelése, ha ezeket étrendi eszközökkel nem lehet megoldani. **Adagolás és alkalmazás:** Az ajánlott adag 1 filmtableta naponta egyszer. Az alkalmazás időtartama a terápia eredményességétől függ. Neuropathiák kezelésére kezdetben a Benfogamma 300 mg filmtablettát legalább 3 hétig kell szedni. Ezután a fenntartó kezelést a terápiás válaszhoz kell igazítani. Abban az esetben, ha a terápiás válasz 4 hét után hiányzik vagy nem kielégítő, a terápiát felül kell vizsgálni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, tiaminnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók (urticaria, exanthema), gastrointestinalis zavarok (pl. hányás). Ezen mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a placebóval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal való oki összefüggés nem kielégítően tisztázott, és dóziszfüggő lehet. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország. **A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:** 2012. március 8. **A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:** 2016. április 6. **A szöveg ellenőrzésének dátuma:** 2016. április 6. **Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását. Aktuális árak a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon találhatóak.**

	Bruttó fogy. ár	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén	KGY keret terhére kiváltható
BENFOGAMMA 300 MG FILMTABLETTA 30x	5 103 Ft	0 Ft	5 103 Ft	Igen

A Magyar Diabetes Társaság  
aranyfokozatú támogatója

Wörwag Pharma Kft.  
1021 Bp., Hűvösvölgyi út 54.  
Telefon: (1) 345-7350



info@woerwagpharma.hu  
www.woerwagpharma.hu  
Fax: (1) 345-7353

Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja  
2010 – 2020



aranyfokozatú főtámogatója

getting closer helping better