

Goed om te weten

Semaglutide: nieuwe behandeloptie bij obesitas?

Semaglutide, een GLP-1-analoog gebruikt in de behandeling van type 2-diabetes, werd recent onderzocht in de behandeling van obesitas, bij niet-diabetici en in een dosis die hoger is dan deze gebruikt bij diabetes (STEP-studie).¹ Er werd met semaglutide een belangrijk gewichtsverlies vastgesteld, dat significant groter was dan met placebo. Het betreft een door de fabrikant uitgevoerde studie. Aan het einde van de studie, die iets meer dan 1 jaar duurde, had meer dan 85% van de patiënten in de semaglutidegroep minstens 5% van hun oorspronkelijk gewicht verloren, en 50% van de patiënten had minstens 15% van hun gewicht verloren (tegenover respectievelijk 30% en 5% van de patiënten met placebo). De studie-uitval en het aantal ernstige ongewenste effecten lagen significant hoger in de semaglutidegroep.



- Bestudeerde populatie en methodologie:
 - Populatie: ongeveer 2.000 patiënten met ofwel BMI ≥ 30 (obees) ofwel BMI ≥ 27 en minstens één bijkomende aandoening gerelateerd aan het overgewicht ; zonder diabetes ; voornamelijk blank ; gemiddelde leeftijd 47 jaar en 75% vrouwen.
 - Interventie: semaglutide 2,4 mg s.c. 1 x/week versus placebo, in combinatie met aanpassingen van de levensstijl in beide groepen.
 - Studieduur: 68 weken.
- Werkzaamheid:
 - Na een behandeling van 68 weken hadden de patiënten die semaglutide kregen gemiddeld 15% van hun gewicht verloren, tegenover gemiddeld 2,5% in de placebogroep. Het gewichtsverlies is uitgesproken : aan het einde van de studie hadden meer dan 8 op de 10 patiënten in de semaglutidegroep minstens 5% van hun gewicht verloren (tegenover 3 op de 10 in de placebogroep); en 10 op de 20 patiënten in de semaglutidegroep hadden minstens 15% van hun gewicht verloren (tegenover 1 op de 20 patiënten in de placebogroep).
 - De gewichtsdeling is vooral uitgesproken in de eerste 30 weken, in de laatste 20 weken ziet men een stagnering van het gewicht.
- Ongewenste effecten:
 - De meeste ongewenste effecten van semaglutide waren gastro-intestinaal (misselijkheid, diarree, braken en obstipatie), mild tot matig en van voorbijgaande aard.
 - Ernstige ongewenste effecten (d.w.z. met een negatieve impact op het dagelijks functioneren) waren frequenter in de semaglutidegroep (10%) dan in de placebogroep (6%) en waren vooral van gastro-intestinale of hepatobiliaire aard.
 - Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens gastro-intestinale ongewenste effecten lag significant hoger in de semaglutidegroep (4,5%, versus 0,8% in de placebogroep).

Deze studieresultaten kregen veel weerklank in de lekenpers, waar semaglutide wordt voorgesteld als een “gamechanger”. Semaglutide is niet de eerste molecule uit de klasse van de GLP1-analogen die wordt voorgesteld voor de behandeling van obesitas. Liraglutide is al vergund voor de behandeling van obesitas, eveneens in een dosis die hoger is dan deze die gebruikt wordt bij diabetes (zie Folia maart 2015 en Repertorium, hoofdstuk 20.2.2.).

Het gewichtsverlies dat in deze studie met semaglutide werd vastgesteld, is inderdaad uitgesproken en kan worden vergeleken met het gewichtsverlies dat gezien werd in studies met bariatrische chirurgie. De auteurs van de STEP-studie wijzen erop dat de winst met semaglutide superieur lijkt aan de winst die gezien werd met liraglutide in de SCALE-studie². Mogelijk kan dit verschil, althans gedeeltelijk, verklaard worden door verschillen in studieopzet of geïnccludeerde populatie.

Er is nood aan direct vergelijkend onderzoek bij obesitas, niet enkel tussen liraglutide en semaglutide,

maar ook tussen semaglutide en andere geneesmiddelen gebruikt bij obesitas of bariatrische chirurgie; dergelijk onderzoek is op dit ogenblik niet beschikbaar. Ook gegevens over het effect van semaglutide bij een meer diverse populatie (o.a. niet-blanke populatie) zijn gewenst.³

Advies van het BCFI

Obesitas gaat samen met een verhoogd risico op mortaliteit en morbiditeit en vormt een belangrijke medische uitdaging.

- Er werden al heel wat geneesmiddelen voorgesteld bij obesitas. De werkzaamheid van deze middelen werd meestal als bescheiden beoordeeld, en sommige producten werden om veiligheidsredenen uit de handel genomen. Men moet ook rekening houden met de kostprijs van dergelijke behandelingen. Ook het feit dat in de studies over geneesmiddelen bij obesitas, het gewichtsverlies het meest uitgesproken is aan het begin van de behandeling (wat hier ook het geval was) en het effect niet behouden blijft na het stopzetten van de medicatie, is problematisch. Er is nood aan een maatschappelijk debat over het benaderen van obesitas als een aandoening die een chronische (levenslange?) medicamenteuze behandeling vraagt. Om de reële risico-batenverhouding en kosten-batenverhouding van dergelijke behandelingen te kunnen bepalen moet ook hun effect op de complicaties van obesitas onderzocht worden als primair eindpunt. Hiervoor zijn langetermijnstudies nodig.
- Semaglutide heeft in de STEP-studie een substantieel effect op het gewicht, met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. De wekelijkse toediening zou, in vergelijking met liraglutide, bevorderlijk kunnen zijn voor de therapietrouw. In hoeverre het gewichtsverlies behouden blijft na het stopzetten van semaglutide en of semaglutide op lange termijn ook een effect kan hebben op de complicaties van obesitas, is nog niet onderzocht. Wanneer we er van uitgaan dat een chronische behandeling nodig is, moet ook rekening worden gehouden met de veiligheid op lange termijn en met de kostprijs.
- Semaglutide is momenteel niet vergund voor de behandeling van obesitas. Er werd in deze studie een hogere dosis gebruikt dan de dosis die klassiek bij diabetes (0,5 tot 1 mg s.c. eenmaal per week) wordt gegeven. Bij diabetes geven GLP-1-analogen een licht verhoogd risico op galsteenvorming, pancreatitis en darmobstructie.

Bronnen

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Eng J Med* 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Online ahead of print.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
3. Ingelfinger JR, Rosen CJ. STEP 1 for Effective Weight Control – Another First Step? *N Engl J Med* 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMe2101705. Online ahead of print.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.

