

Semaglutide A10BJ06, maart 2025

Indicatie

Semaglutide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM2) als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van DM2.(1,2)

Semaglutide is tevens geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing bij obesitas of overgewicht met comorbiditeit. Deze indicatie wordt hier niet besproken.

*Nota bene: bij overweging om voor te schrijven; controleer geldende behandelrichtlijnen en vergoedingsstatus.

Standpunt Ephor en samenvatting

Semaglutide is een mogelijk middel voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen. Het bijwerkingenprofiel is met name bij kwetsbare ouderen met een slechte voedingstoestand ongunstig.

Dosering:

Subcutaan: begin dosis 0,25 mg 1x/week; na 4 weken naar 0,5 mg 1x/week. Daarna zo nodig naar 1 mg 1x/week. Na ten minste 4 weken 1 mg 1x/week, zo nodig verhogen naar max. 2 mg 1x/week.

Oraal: begin dosis 1,5 mg 1x/dag; na 1 maand naar 4 mg 1x/dag. Na ten minste 1 maand met een dosering van 4 mg 1x/dag, zo nodig verhogen naar max. 9 mg 1x/dag.

Bij combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of insuline overwegen om de kans op hypoglykemie te verminderen; hierbij is (zelf)controle van de bloedglucosewaarde nodig.

Gebruiksgemak:

Subcutaan: dosering 1x/week - subcutaan injecteren in de buik, in de dij of in de bovenarm.

Oraal (tabletten): dosering 1x/dag. Op een lege maag innemen. In zijn geheel doorslikken met een slok water (maximaal 120 ml). Tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd. Na inname ten minste 30 minuten wachten voordat men iets mag eten, drinken of andere orale geneesmiddelen gebruiken. (1,2)

Stoppen van de medicatie:

Semaglutide kan afgebouwd óf in 1 keer gestopt worden onder monitoring van bloedglucose waarden.

Overweeg minderen of stoppen van semaglutide bij (toename van) gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken, diarree). (3,4)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is:

>65 jaar: 2.116 patiënten

>65-75 jaar: 3.019 patiënten

>75 jaar: 1.037 patiënten

(5,1,6)

Effectiviteit:

Meta-analyse/review

De resultaten van vijf RCTs van semaglutide zijn samengevoegd en een subgroep analyse is hierop uitgevoerd voor patiënten <65 jaar en ouderen ≥ 65 jaar met DM2. De gemiddelde HbA1C daalde met 0,5-1%* in de ouderen. (6)

* In de internationale literatuur wordt HbA1c vaak in % weergegeven. Een verandering van 0.1% komt overeen met ongeveer 1 mmol/mol.

Placebo gecontroleerde studies

Twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies in patiënten met een gemiddelde leeftijd van > 66jaar met DM2 zijn uitgevoerd met semaglutide tabletten. Eén studie includeerde patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie en de andere studie keek naar cardiovasculaire uitkomsten. In de nierinsufficiëntie studie liet semaglutide een grotere daling in HbA1c zien dan bij de placebogroep, respectievelijk -1,0 en -0,2% (verschil -0,8%, 95%CI -1,0 tot 0,6%; p<0,0001).(7) In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten, daalde het HbA1c significant meer in de semaglutide groep dan in de placebo groep, respectievelijk -1,0 vs. -0,3. (8)

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie met DM2 patiënten met een cardiovasculair aandoening of een chronische nieraandoening en behandeling met semaglutide subcutane injecties of placebo was na 2 jaar de HbA1c significant gedaald in vergelijking met de placebo groep voor zowel de 0,5 als de 1,0 mg dosering (p<0,001). (9)

Cardiovasculaire uitkomsten

In twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies werden DM2 patiënten met hartfalen of met een cardiovasculaire aandoening of een chronische nieraandoening behandeld met subcutane semaglutide of placebo. De primaire samengestelde uitkomst (cardiovasculaire sterfte/myocardinfarct/ beroerte) in 2 jaar trad op bij 6,6% in de semaglutide groep en 8,9% in de placebo groep (HR 0,74; 95%CI 0,58-0,96; p<0,001). (9) In de andere studie werd de verandering in de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS; scores 0 tot 100, hogere scores betekent minder symptomen en fysieke beperkingen) onderzocht. De KCCQ-CSS neemt toe in de semaglutide groep met 13.7 punten en in de placebogroep met 6,4 punten (verschil 7,3 punten [95%CI 4,1-10,4], p<0,001). (12)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden patiënten met DM2 die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening, behandeld met semaglutide tabletten of placebo. Het optreden van MACE (Major Adverse Cardiac Event) werd gezien bij 69 (3,8%) patiënten van de semaglutide groep vs 89 (5,6%) patiënten in de placebo groep (HR 0,77 [95% CI 0,56-1,05]). Cardiovasculaire sterfte werd gezien bij 15 vs. 30 patiënten (HR 0.49 [95% CI 0.27-0.92 p<0,05), myocardinfarct bij 37 vs. 31 patiënten (HR 1,18 [0,73-1,90]) en beroerte bij 12 vs. 16 patiënten (mediane follow-up 15 maanden, HR 0,74 [95%CI 0,35-1,57]).(8)

In een studie onder patiënten met DM2 en matig-ernstige nierinsufficiëntie kwamen majeure nieruitkomsten minder vaak voor bij patiënten die semaglutide kregen dan placebo (18.7 vs 23.2%, HR 0.76 [95% CI 0,66-0,88, $p < 0.05$]). Cardiovasculaire sterfte was 7.0% in de semaglutide groep versus 9.6% in de placebogroep (HR 0,71 [95%CI 0,56-0,89]). (14)

Bijwerkingen:

In drie gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies werden DM2 patiënten behandeld met semaglutide of placebo. In de semaglutide groep werd significant meer gastro-intestinale bijwerkingen gemeld dan in de placebo groep (absoluut 6.8% versus 1.5% in 15 maanden, $p < 0.0001$). (7,8,9). Daarnaast werd in 1,0 mg semaglutide significant meer gastro-intestinale bijwerkingen gemeld dan met 0,5mg semaglutide ($p = 0,0045$). (9)

Ouderen >75 jaar meldden misselijkheid, duizeligheid en pre-syncope veel vaker (Odds ratio >1,5) dan mensen <75 jaar bij Eudravigilance.

Interactiepotentieel: klein (< 5 geneesmiddelen/groepen)

Farmacokinetiek:

Semaglutide heeft een biologische beschikbaarheid van 89% (subcutaan) en 1% (oraal) en wordt in grote mate gebonden aan plasma albumine. Metabolisering in grote mate voorafgaand aan de uitscheiding via urine (2/3) en feces (1/3). Leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. (1,2) Het effect van wisselen tussen het orale en subcutane preparaat kan niet makkelijk worden voorspeld vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van de orale toedieningsvorm.

Uitgebreide tekst

Dosis

Subcutaan: begin dosis 0,25 mg 1×/week; na 4 weken moet de dosering worden verhoogd naar 0,5 mg 1×/week. Daarna zo nodig verder verhogen naar 1 mg 1×/week. Na ten minste 4 weken met een dosering van 1 mg 1×/week, zo nodig verder verhogen naar max. 2 mg 1×/week.

Oraal: begin dosis 1,5 mg 1×/dag; na 1 maand moet de dosering worden verhoogd naar 4 mg 1×/dag. Na ten minste 1 maand met een dosering van 4 mg 1×/dag, de dosering zo nodig verder verhogen naar max. 9 mg 1×/dag.

Bij combinatie met metformine/SGLT2-remmer/pioglitazon, kan de huidige dosis metformine/SGLT2-remmer/pioglitazon worden gehandhaafd. Bij combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of insuline overwegen om de kans op hypoglykemie te verminderen; hierbij is (zelf)controle van de bloedglucosewaarde nodig. Dosisverlaging van insuline stapsgewijs uitvoeren.

Wisselen tussen oraal en subcutaan semaglutide: het effect van wisselen kan niet makkelijk worden voorspeld vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van de orale toedieningsvorm. Blootstelling na oraal 9 mg 1×/dag is vergelijkbaar met s.c. 0,5 mg 1×/week. Een orale dosis equivalent aan s.c. 1 mg 1×/week is nog niet vastgesteld.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie. Semaglutide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nierfalen (end-stage renal disease ESRD, eGFR < 10 ml/min/1,73 m²). (1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met semaglutide. (1,2)

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie en toediening**

Subcutaan: dosering 1x/week

Tijdstip van injecteren is onafhankelijk van de maaltijden.

Een vergeten subcutane injectie moet zo snel mogelijk binnen 5 dagen toegediend worden, daarna niet meer. De volgende injectie op het normale tijdstip toedienen.

Bij verschuiving van de dag waarop de wekelijkse subcutane toediening plaatsvindt, ten minste 3 dagen tussen 2 doses aanhouden. (1,2)

Oraal (tabletten): dosering 1x/dag.

- Ongeacht het tijdstip van de dag, op een lege maag innemen.
- In zijn geheel doorslikken met een slok water (maximaal een half glas water, overeenkomend met 120 ml). Tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd, aangezien niet bekend is of dit de absorptie van semaglutide beïnvloedt.
- Na inname ten minste 30 minuten wachten voordat men iets mag eten, drinken of andere orale geneesmiddelen gebruiken. Minder dan 30 minuten wachten vermindert de absorptie van semaglutide. (1,2)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie**Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Semaglutide kan afgebouwd óf in 1 keer gestopt worden onder monitoring van bloedglucose waarden.

Bij gebruik van een sulfonylureumderivaat of insuline in combinatie met semaglutide: verminder of stop eerst het sulfonylureumderivaat of de insuline om hypoglycemie te voorkomen.

Overweeg minderen of stoppen van semaglutide bij (toename van) gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken, diarree). Bij starten van de behandeling kunnen deze klachten tijdelijk van aard zijn. (3,4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

>65 jaar: 2.116 patiënten

>65-75 jaar: 3.019 patiënten

>75 jaar: 1.037 patiënten

(5,1,6)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-74 jaar: 9.690 mannen en 9.003 vrouwen.

≥75 jaar: 3.481 mannen en 3.733 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 2017 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

* In de internationale literatuur wordt HbA1c vaak in % weergegeven. Een verandering van 0.1% komt overeen met ongeveer 1 mmol/mol.

Systematische reviews, meta-analyse

De resultaten van vijf semaglutide RCT's zijn beschreven in een gepoolde analyse. In de RCTs zijn semaglutide s.c. (0,5 of 1,0 mg) doseringen met placebo of actieve controles zoals sitagliptine, exenatide of insuline vergeleken in patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) over een periode van 30-56 weken. De data zijn geanalyseerd voor patiënten <65 jaar en ouderen ≥ 65 jaar. In de groep ouderen (n=845, semaglutidegebruikers n=518, 45% vrouw) daalde de gemiddelde HbA1c met 1,3-1,5% (semaglutide 0,5 mg) en 1,2-1,8% (semaglutide 1,0 mg) vs. 0,2-1,0% (placebo en andere middelen, n=335)*. (6)

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie werden 324 patiënten (gem. leeftijd 70 jaar; 52% vrouwen) met DM2 en matig ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 30-59 mL/min per 1,73 m²) behandeld met semaglutide tabletten (maximaal 14 mg 1x/dag) gedurende 26 weken. De semaglutide groep liet een grotere daling in HbA1c zien dan de placebogroep, respectievelijk -1,0 en -0,2% (verschil -0,8%, 95%CI -1,0 tot 0,6%; p<0,0001)*. De patiënten in de semaglutide groep hadden meer gewichtsverlies dan in de placebogroep, respectievelijk 3,4 en 0,9 kg. (verschil -2,5kg, 95%CI -3,2 tot -1,8; p<0,0001). (7)

In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 2.695 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 66 jaar; 32% vrouwen) die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening, behandeld met orale semaglutide (maximale dosering 14 mg) of placebo gedurende 15,9 maanden (mediaan). Secundaire uitkomstmaten waren de verandering van HbA1c en lichaamsgewicht. In de semaglutide groep daalde het HbA1c significant (o.b.v. figuur in supplement) meer dan in de placebo groep, respectievelijk -1,0% vs. -0,3%*. Ook daalde het lichaamsgewicht significant meer (o.b.v. figuur in supplement) in de semaglutide groep met 4,2kg en in de placebo groep met 0,8kg. P-waarden van deze resultaten zijn niet beschikbaar. (8)

In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 2.735 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 65 jaar; 39% vrouwen) die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening behandeld met subcutane semaglutide (0,5 mg of 1,0 mg) of placebo. Na 2 jaar was de HbA1c gedaald van 8,7% naar 7,6% in de 0,5 mg groep en van 8,7% naar 7,3% in de 1,0 mg. In de placebo groepen daalde HbA1c van 8,7% naar 8,3%*. Voor beide doseringen was het verschil significant ($p < 0,001$). (9)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve cohort studie werden 196 patiënten (gem. leeftijd 65jaar, 41% vrouwen) met DM2 met of zonder nierfunctie vermindering wekelijks behandeld met semaglutide s.c. (0,25-1mg) gedurende >6 maanden. HbA1c daalde gemiddeld met 1,05 eenheden (vermoedelijk %, dit wordt in het artikel niet vermeld*) (SD 1,84, 95%CI 0,79-1,31; $P < 0,001$). Gemiddeld daalde de eGFR waarden met 1,35 ml/min) ($P = 0,059$, niet significant). Bij 52% van de patiënten steeg de eGFR en bij 45% werd een daling gezien. De albumine/creatinine ratio (ACR) in de urine daalde in 67% van de patiënten (mediaan 0,72 mg/mmol). De wijziging in ACR staging was significant ($P = 0,015$). (11)

In een observationele, retrospectieve studie werden 60 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 76 jaar, 63% vrouwen) wekelijks behandeld met semaglutide s.c. (dosering onbekend) Na 12 maanden was de HbA1c gedaald met $0,61\% \pm 0,9\%$ ($P < 0,0001$). Het lichaamsgewicht was gedaald met $8,2 \text{ kg} \pm 5,3 \text{ kg}$ ($P < 0,0001$). In totaal 67% van de patiënten bereikten een HbA1c spiegel van $< 7\%$. (10, *alleen abstract beschikbaar*)

Cardiovasculaire uitkomsten

In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 2.735 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 65 jaar; 39% vrouwen) zonder andere diabetesmedicatie die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening behandeld met subcutane semaglutide (0,5 mg of 1,0 mg) of placebo gedurende 104 weken. De primaire samengestelde uitkomst was het optreden van cardiovasculaire sterfte of een hartinfarct of beroerte. Secundaire uitkomsten zijn o.a. het optreden of verergering van nieraandoeningen. De primaire samengestelde uitkomst trad op bij 6,6% in de semaglutide groep en bij 8,9% in de placebo groep (HR 0,74; 95%CI 0,58-0,96; $p < 0,001$). Hartinfarcten traden bij 2,9% van de patiënten in de semaglutide groep op en bij 3,9% in de placebogroep (niet significant, $p = 0,12$). Beroertes traden bij 1,6% van de patiënten op in de semaglutide groep en bij 2,7% in de placebogroep (significant verschil, $p = 0,04$). Nieuwe gevallen van of verergering van

nefropathie trad op in 3,8% in de semaglutide groep en in 6,1% in de placebogroep (HR 0,64; 95%CI 0,46-0,88; p=0,005).(9)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbelblinde studie werden 616 patiënten (gem. leeftijd 69 jaar, 44% vrouwen) met hartfalen (linker ventrikel ejectie fractie >45%), obesitas (BMI>30) en DM2 wekelijks behandeld met semaglutide s.c. (2,4 mg) of placebo. De patiënten gebruikten ook andere glucoseverlagende middelen (oa SGLTs remmers, metformine, sulfonylureumderivaten en insuline). Het primaire eindpunt was de verandering in de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS; scores 0 tot 100, hogere scores betekent minder symptomen en fysieke beperkingen) en verandering in lichaamsgewicht. De KCCQ-CSS neemt toe in de semaglutide groep met 13,7 punten en in de placebogroep met 6,4 punten (verschil 7,3 punten [95%CI 4,1-10,4], p<0,001). Lichaamsgewicht is in de semaglutide groep 6,4% meer afgenomen dan in de placebogroep (95%CI -7,6—5,2; p<0,001). Het verschil in HbA1c in de semaglutide groep vergeleken met de placebogroep was -0,8% (95%CI -1,0 tot -0,6; niet significant). (12)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 3.183 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 66 jaar; 32% vrouwen) die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening, behandeld met semaglutide tabletten (maximaal 14 mg) (n=1.591) of placebo (n=1.592) gedurende 15,9 maanden (mediaan). De primaire uitkomst was de tijd tot het optreden van MACE: een samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculaire dood, myocardinfarct of beroerte. Het optreden van MACE werd gezien in 69 (3,8%) patiënten van de semaglutide groep vs 89 (5,6%) patiënten in de placebo groep (HR 0,77 [95% CI 0,56-1,05]). Cardiovasculaire sterfte werd gezien bij 15 semaglutide patiënten en 30 patiënten in de placebo groep (HR 0,49 [95%CI 0,27-0,92], p<0,05). Myocardinfarct werd gezien bij 37 semaglutide patiënten en bij 31 patiënten in de placebo groep (HR 1,18 [0,73-1,90]). Beroerte werd gezien bij 12 semaglutide patiënten en bij 16 patiënten in de placebo groep (HR 0,74 [95%CI 0,35-1,57]). Ook overlijden door allerlei oorzaken is significant lager in de semaglutide groep (HR 0,51 [95%CI 0,31-0,84], p<0,05). (8)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 3.533 patiënten met T2DM (gem. leeftijd 66 jaar; 30% vrouw) en een matig-ernstige chronische nierinsufficiëntie behandeld met semaglutide 1,0 mg 1x/week sc of placebo gedurende een mediane follow-up van 3,4 jaar. Primaire uitkomst was een combinatie van majeure nieruitkomsten (dialyse, transplantatie, eGFR<15 ml/min of >50% reductie in eGFR). Majeure nieruitkomsten kwamen minder vaak voor bij patiënten die semaglutide kregen dan placebo (18,7 vs 23,2%, HR 0,76 [95% CI 0,66-0,88, p<0,05]). Cardiovasculaire sterfte was 7,0% in de semaglutide groep versus 9,6% in de placebogroep (HR 0,71 [95%CI 0,56-0,89]). Ook overlijden door allerlei oorzaken was significant lager in de semaglutide groep (HR 0,80 [95%CI 0,67-0,95]).(14)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Afhankelijk van de gekozen placebogecontroleerde studie is de NNT

- 56 om 1 MACE te voorkomen bij een behandelduur van 15,9 maanden (mediaan) met orale semaglutide. (8)

- 43 voor samengestelde uitkomst cardiovasculaire sterfte/MI/beroerte na 2 jaar (9)

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Deze is niet berekend voor ouderen. Op basis van het werkingsmechanisme is een glucoseverlagend effect onmiddellijk te verwachten. In de gerandomiseerde gecontroleerde studies werden de resultaten voor daling van HbA1c gemeten na een behandelduur van gemiddeld 30-56 weken.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet gemeld.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie werden 324 patiënten (gem. leeftijd 70 jaar; 52% vrouwen) met DM2 en matig nierfalen (eGFR 30-59 mL/min per 1,73 m²) behandeld met semaglutide tabletten (maximaal 14 mg 1x/dag). In de semaglutide groep werden meer bijwerkingen gemeld dan in de placebogroep, respectievelijk bij 74% vs. 65% van de patiënten. (niet significant p=0,16) Ernstige bijwerkingen werden in beide groepen in vergelijkbare percentages gemeld (semaglutide groep 10% vs 11% in de placebogroep). Het meest frequent werden maagdarmsstelsel meldingen gedaan (12% vs. 2%), voornamelijk misselijkheid. Hypoglycaemie werd in 6% van de deelnemers met semaglutide gemeld vs. 2% in de placebogroep (p=0,07). (7)

In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 2.695 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 66 jaar; 32% vrouwen) die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening behandeld met orale semaglutide (maximale dosering 14 mg) of placebo. In de semaglutide groep waren bijwerkingen vaker de reden tot stoppen van de medicatie dan in de placebo groep (11,6% vs. 6,5%, p<0.0001). Reden tot stoppen betrof voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen: misselijkheid, braken en diarree (6,8% vs. 1,6%, p<0,0001). (8)

In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werden 2.735 patiënten met DM2 (gem. leeftijd 65 jaar; 39% vrouwen) die of een cardiovasculaire aandoening hadden of een chronische nieraandoening behandeld met subcutane semaglutide (0,5 mg of 1,0 mg) of placebo. In de semaglutide groepen werden vaker bijwerkingen gemeld dan in de placebogroep, het betreft voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen. In de 0,5 mg semaglutide groep vs. placebo ging het om 5,7% vs 1,2% (p<0,0001) en in de 1,0 mg semaglutide groep vs. placebo om 9,4% vs. 1,0% (p<0,0001). Er is een significant verhoogde frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen in 1,0 mg semaglutide groep vs de 0,5 mg groep (p=0,0045).(9)

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:

Zeer vaak: Hypoglykemie, misselijkheid, en diarree.

Vaak: Verminderde eetlust, duizeligheid, complicaties van diabetisch retinopathie, braken buikpijn, abdominale distensie, obstipatie, dyspepsie, gastritis, Gastro-oesofageale refluxziekte, oprisping, flatulentie, cholelithiasis, vermoeidheid, verhoogde lipase, verhoogde amylase, gewicht verlaagd.

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen EudraVigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): misselijkheid, duizeligheid en pre-syncope.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Voor gastro-intestinale bijwerkingen (vooral misselijk, braken en diarree): 19 patiënten moeten blootgesteld zijn om gemiddeld één geval te melden. (8)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: Niet gemeld

Delier: niet gemeld

Duizeligheid: Vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie: Niet gemeld, maar duizeligheid is wel vaak gemeld.

Sedatieve effecten: Niet gemeld

Orthostatische effecten: Niet gemeld

Invloed op voedselinname:

Zeer vaak ($\geq 10\%$): misselijkheid

Vaak (1%-10%): Buikpijn, Abdominale distensie, Obstipatie, Dyspepsie, Gastritis,

Gastro-oesofageale refluxziekte, Oprisping

Soms (0,1-1%): vertraagde maaglediging

Hemostase: Niet gemeld

Cardiovasculaire bijwerkingen: Soms (0,1-1%): verhoogde hartslag

Cognitie: Niet gemeld

Invloed op rijvaardigheid:

Semaglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Indien het wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, moeten patiënten worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines (1,2)

Intoleranties en/of allergieën: Niet gemeld

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Oraal toegediend semaglutide verhoogt de AUC van levothyroxine met 33%. (1)
Semaglutide vertraagt de maaglediging en kan daardoor de absorptiesnelheid van tegelijkertijd oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Semaglutide moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die orale geneesmiddelen krijgen waarvoor snelle gastro-intestinale absorptie nodig is. (1,2)

Het interactiepotentieel: Klein met 1 relevante interactie.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Toepassing wordt ontraden bij ernstige gastro-intestinale aandoeningen (waaronder gastroparese) vanwege het risico op gastro-intestinale bijwerkingen.
Voorzichtigheid is geboden bij pancreatitis in de anamnese (zie Bijwerkingen). Volgens de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 tevens pancreascarcinoom en medullair schildklier carcinoom; toepassing bij ernstige leverfunctiestoornis wordt door het NHG sterk ontraden. (13)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Semaglutide fungeert als glucagonachtig peptide-1-receptoragonist (GLP-1-agonist) die zich selectief aan de GLP-1-receptor bindt en deze activeert. GLP-1 is een fysiologisch hormoon met meervoudige werking in de glucose- en eetlustregulatie en in het cardiovasculaire systeem. De effecten op glucose en eetlust worden specifiek gemedieerd via GLP-1-receptoren in de pancreas en de hersenen. Door activering van GLP-1-receptoren in de pancreas verhoogt semaglutide op een glucoseafhankelijke manier de insulinesecretie en verlaagt het de glucagonafgifte, als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Omgekeerd vermindert semaglutide tijdens hypoglykemie de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Vertraagt tevens in lichte mate de maaglediging in de vroege postprandiale fase. (1,2)

Absorptie

Subcutaan: Maximale concentratie werd 1 tot 3 dagen na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van semaglutide na subcutane toediening bedroeg 89%.
Oraal: De maximale plasmaconcentratie van orale semaglutide werd 1 uur na toediening

bereikt. De geschatte biologische beschikbaarheid van semaglutide bedraagt na orale toediening ongeveer 1%.

Subcutaan en oraal: Blootstelling bij steady state werd 4–5 weken na wekelijkse toediening bereikt.

Distributie

Subcutaan: Het gemiddelde verdelingsvolume van semaglutide na subcutane toediening bij patiënten met DM2 was ongeveer 12,5 l.

Oraal: Het geschatte absolute distributievolume is ongeveer 8 l bij patiënten met DM2.

Subcutaan en oraal: Semaglutide werd in grote mate gebonden aan plasma-albumine (> 99%).

Metabolisme

Subcutaan en oraal: Voorafgaand aan de uitscheiding wordt semaglutide in grote mate gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van de peptide-hoofdketen en de daaropvolgende bèta-oxidatie van de vetzuur-zijketen. De enzymneutrale endopeptidase (NEP) is naar verwachting betrokken bij de metabolisering van semaglutide.

Eliminatie

Subcutaan en oraal: De primaire eliminatieroutes van semaglutidegerelateerd materiaal lopen via urine en feces; ongeveer 2/3 van het semaglutidemateriaal werd uitgescheiden in urine en ongeveer 1/3 in feces. Ongeveer 3% van de dosis werd via de urine als intacte semaglutide uitgescheiden. (13)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gedaan.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gedaan.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Niet gemeld

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Ozempic en Rybelsus.

[Internet] Available from:

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_nl.pdf en

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_nl.pdf [Accessed 5 juni 2024]

2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas.

Geneesmiddeltekst semaglutide. [Internet] Available from:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/semaglutide> [Accessed 5 juni 2024]

3. Ephor Kennisdocument: Bloedglucoseverlagende middelen. [Internet]

Available from: [https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-](https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf)

[Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf](https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf) [Accessed 5 juni 2024]

4. Farrell B, Black C, Thompson W, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 Nov;63(11):832-843

5. Europees publiek beoordelingsrapport van Rybelsus. [Internet] Available

from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf)

[report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Accessed 5 juni 2024]

6. Warren M, Chaykin L, Trachtenbarg D, et al. Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2291-2297

7. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul;7(7):515-527

8. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841-851.

9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.

10. Garcia DE Lucas MD, Perez-Belmonte L, et al. Results of semaglutide in patients older than 70 years, a real-world study of efficacy and safety. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2023 Jun 20

11. Algarni AA, Alqarni FS, Shalaby HA. The impact of weekly semaglutide, a glucagon-like peptide-1 agonist, on kidney outcomes in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Family Med Prim Care*. 2024 Feb;13(2):532-536.

12. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1394-1407.

13. KNMP. Kennisbank. Semaglutide. [Internet] Available from:

www.kennisbank.knmp.nl [Accessed 23 July 2024]. Notabene: deze bron is niet vrij beschikbaar

14. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121