

Jahrgang 40

Nummer 8/2018

Semaglutid (E. Gysling) 29

Semaglutid ist ein weiterer GLP-1-Rezeptoragonist, der nur einmal wöchentlich injiziert werden muss und wie z.B. Liraglutid makrovaskuläre Komplikationen reduziert. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer chronischen Verabreichung ist noch nicht definitiv geklärt.

Cariprazin (A. Frei) 31

Ein neues Neuroleptikum, das ungefähr dieselben Wirkungen hat wie Aripiprazol, aber durch eine sehr lange Halbwertszeit auffällt.

Synopsis

Semaglutid

E. Gysling

Semaglutid (Ozempic®), ein neuer GLP-1-Rezeptoragonist, kann als Monotherapie (bei Unverträglichkeit von Metformin) sowie in Kombination mit anderen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetes verwendet werden.

Chemie/Pharmakologie

Bei Nahrungszufuhr wird im Darm ein Peptidhormon, das Glukagon-ähnliche Typ-1-Peptid («glucagon-like peptide 1», GLP-1) freigesetzt. GLP-1-Rezeptoragonisten («Glutide») sind Polypeptide mit einer GLP-1-ähnlichen Aminosäuresequenz, die sich wie das menschliche GLP-1 an die entsprechenden Rezeptoren im Pankreas binden und dessen Wirkung imitieren. Glutide regen die Insulinsekretion an, unterdrücken die postprandiale Glukagonsekretion, verlangsamen die Magenentleerung und erhöhen das Sättigungsgefühl. Semaglutid unterscheidet sich von dem schon länger bekannten Liraglutid (Victoza®) in erster Linie durch eine längere («optimierte») Fettsäure-Seitenkette, die zu einer stärkeren Bindung an Albumin führt.¹

Pharmakokinetik

Nach subkutaner Injektion dauert es 1 bis 3 Tage, bis maximale Semaglutid-Plasmaspiegel erreicht sind. Die systemische Verfügbarkeit soll etwa 90% betragen. Der Polypeptidanteil wird proteolytisch gespalten, die Fettsäure-Seitenkette oxidiert. Im Plasma findet sich überwiegend unverändertes Semaglutid; ausserdem können kleine Mengen von sechs Metaboliten nachgewiesen werden.² Das Medikament wird mit dem Stuhl und dem Urin eliminiert; nur 3% fanden sich als unveränderte Substanz im Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1 Woche.

Semaglutid kann auch oral verabreicht werden; entsprechende Präparate sind jedoch noch nicht erhältlich und genauere kinetische Daten fehlen bisher.

Klinische Studien

Die klinischen Phase-3-Studien zur subkutanen Verabreichung von Semaglutid laufen unter der Bezeichnung «SUSTAIN» – aktuell sind zehn internationale sowie drei asiatische SUSTAIN-Studien bekannt; zu neun davon sind Resultate veröffentlicht.³ Die Tabelle 1 gibt dazu eine Übersicht.

Als *Monotherapie* wurde Semaglutid bei 387 Erwachsenen mit einem Typ-2-Diabetes und einem HbA1c-Wert zwischen 7 und 10% untersucht, die *noch keine medikamentöse Therapie* hatten. In drei etwa gleich grossen Gruppen wurde die Wirkung wöchentlicher Injektionen von 0,5 mg Semaglutid, 1,0 mg Semaglutid und Placebo verglichen. Innerhalb von 30 Wochen nahm das HbA1c unter den beiden Semaglutid-Dosen um 1,4 bis 1,5% stärker ab als unter Placebo. In derselben Zeit kam es unter der aktiven Medikation auch zu einer signifikanten Gewichtsabnahme – um 2½ bis 3½ kg mehr als unter Placebo.⁴

Die mit SUSTAIN-6 bezeichnete Studie ist die bisher wichtigste und grösste Semaglutid-Studie: 3297 Personen über 50 Jahre mit einem Typ-2-Diabetes und *manifesten kardiovaskulärer oder renaler Erkrankung* oder einem Alter über 60 und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor nahmen teil. Praktisch alle Teilnehmenden wurden bereits medikamentös behandelt, in erster Linie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin. Ihr durchschnittlicher HbA1c-Wert vor der Studie betrug 8,7%. Sie erhielten während zwei Jahren doppelblind wöchentlich 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid bzw. entsprechende Placebo-Dosen subkutan. Für diese Studie war ein kombinierter primärer Endpunkt definiert, bestehend aus den kardiovaskulär bedingten Todesfällen und den nicht-tödlichen Fällen von Herzinfarkt und Schlaganfall. Dieser Endpunkt trat bei 6,6% der mit Semaglutid Behandelten auf, signifikant seltener als unter Placebo (8,9%). Von den drei Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts wurden nur die nicht-tödlichen von Semaglutid beeinflusst. Sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamt-Mortalität war in den Vergleichsgruppen praktisch identisch. Die Nierenfunktion veränderte sich in den Semaglutid-Gruppen seltener ungünstig als in den Placebo-Gruppen; Retinopathie-bedingte Augenkomplikationen waren dagegen signifikant häufiger in den Semaglutid-Gruppen. Das