

Semaglutide, een GLP-1-agonist, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus

Referentie

Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
DOI: 10.1056/NEJMoa2032183

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Kan men met semaglutide, een GLP-1 (glucagon-like peptide-1)-agonist, een significant gewichtsverlies bekomen (minstens 5%) in vergelijking met placebo bij patiënten met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeiten of bij patiënten met obesitas maar zonder diabetes?

Achtergrond

Obesitas is een chronische aandoening en een wereldwijd probleem op het vlak van volksgezondheid (1,2). Het kan leiden tot insulineresistentie, hoge bloeddruk en dyslipidemieën. Obesitas wordt in verband gebracht met complicaties zoals type 2-diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen en niet-alcoholische steatohepatitis, en vermindert de levensverwachting. Hoewel leefstijlveranderingen (dieet en lichaamsbeweging) de hoeksteen zijn van gewichtscontrole, is het moeilijk om gewichtsverlies op lange termijn vol te houden. Sommige klinische richtlijnen (3-5) suggereren een aanvullende medicamenteuze behandeling, vooral bij volwassenen met een body mass index (BMI) van ≥ 30 of van ≥ 27 met comorbiditeiten. Het gebruik van de beschikbare geneesmiddelen wordt echter beperkt door hun matige werkzaamheid, toxiciteit en kostprijs. Semaglutide is een GLP-1-analoog en goedgekeurd voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus bij volwassenen. In een fase 2-studie zag men dat het geneesmiddel gepaard ging met gewichtsverlies bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en obesitas. Deze bevindingen hebben geleid tot het uitvoeren van een gerandomiseerde klinische studie naar de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide versus placebo, bovenop een leefstijlinterventie met het oog op gewichtsverlies bij volwassenen met overgewicht en obesitas zonder diabetes (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- voor deze internationale door Novo Nordisk georganiseerde studie vond de rekrutering plaats op 129 locaties in 16 landen in Azië, Europa, Noord-Amerika en Zuid-Amerika
- inclusiecriteria: volwassenen (18 jaar of ouder) met een of meer onsuccesvolle dieetpogingen om gewicht te verliezen, BMI >30 of BMI >27 met een of meer al dan niet behandelde gewichtsgerelateerde comorbiditeiten (hypertensie, dyslipidemieën, obstructief slaapapneusyndroom of cardiovasculaire aandoeningen)
- exclusiecriteria: diabetes, HbA1c van 6,5% of meer, voorgeschiedenis van chronische pancreatitis of acute pancreatitis in de laatste 180 dagen, eerdere chirurgische behandeling van obesitas, gebruik van obesitasmedicatie in de laatste 90 dagen
- er werden in totaal 1 961 patiënten gerandomiseerd: voornamelijk vrouwen (74,1%) en blanke personen (75,1%), met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar; gemiddeld lichaamsgewicht bedroeg 105,3 kg, gemiddelde BMI 37,9 en gemiddelde middelomtrek 114,7 cm; 43,7% van de deelnemers had prediabetes; de meesten (75,0%) hadden ten minste één comorbiditeit.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie

- in een 2:1-verhouding tussen
 - semaglutide (2,4 mg eenmaal per week subcutaan toegediend gedurende 68 weken)
 - placebo
- na de behandelperiode van 68 weken volgde een periode van 7 weken zonder interventie
- alle deelnemers kregen om de 4 weken een individuele begeleidingssessie om hen te ondersteunen bij het volgen van een caloriearm dieet (reductie van 500 kcal per dag ten opzichte van het geschatte energieverbruik bij randomisatie) en meer lichaamsbeweging (150 minuten per week, zoals wandelen)
- in totaal werden 1 961 deelnemers gerandomiseerd: 1 306 in de semaglutidearm en 655 in de placeboarm; 94,3% heeft de studie voltooid, bij 91,2% werd het lichaamsgewicht beoordeeld op week 68 en 81,1% hield de behandeling vol.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (tweeledig): procentuele verandering in lichaamsgewicht tussen baseline en week 68 en bereiken van een reductie in lichaamsgewicht van 5% of meer tussen baseline en week 68
- secundaire uitkomstmaten:
 - bekomen van een reductie van het lichaamsgewicht met 10% of meer en 15% of meer in week 68
 - verandering tussen baseline en week 68 in middelomtrek, systolische bloeddruk, score voor fysiek functioneren (SF-36) en score voor fysiek functioneren op de “Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version”-vragenlijst (IWQOL-Lite-CT)
 - ongewenste effecten: aantal ongewenste gebeurtenissen tijdens de behandelingsperiode (de periode waarin de deelnemers een dosis semaglutide of placebo kregen) en aantal ernstige ongewenste gebeurtenissen tussen baseline en week 75
- analyse volgens intention-to-treat.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde gewichtsverandering in week 68 ten opzichte van baseline: -14,9% met 2,4 mg semaglutide versus -2,4% met placebo (verschil, -12,4%; met 95% BI van -13,4 tot -11,5; $p < 0,001$), met gewichtsreductie van 5% of meer bij respectievelijk 1 047 deelnemers (86,4%) versus 182 (31,5%)
- secundaire uitkomstmaten:
 - meer deelnemers in de semaglutidegroep bereikten een gewichtsreductie van 10% of meer (838 [69,1%] versus 69 [12,0%]), en 15% of meer (612 [50,5%] versus 28 [4,9%]) op week 68 ($p < 0,001$)
 - grotere reductie met semaglutide in middelomtrek (-13,54 cm met semaglutide tegenover -4,13 cm met placebo; verschil: -9,42 cm met 95% BI -10,30 tot -8,53 cm), BMI (-5,54 tegenover -0,92; verschil: -4,61 met 95% BI -4,96 tot -4,27), en systolische en diastolische bloeddruk op week 68
 - significante verbetering op week 68 in beoordeelde scores op fysiek functioneren ($p < 0,001$)
 - ongewenste effecten : misselijkheid en diarree waren de meest voorkomende ongewenste effecten van semaglutide; deze waren over het algemeen van voorbijgaande aard en mild tot matig van intensiteit en verbeterden in de loop van de tijd; meer deelnemers in de semaglutidegroep dan in de placebogroep staakten de behandeling vanwege gastro-intestinale gebeurtenissen (59 [4,5%] vs. 5 [0,8%]); biliaire aandoeningen (voornamelijk lithiasis) werden gemeld bij 2,6% en 1,2% van de deelnemers in respectievelijk de semaglutide- en de placebo-arm; milde acute pancreatitis (met herstel) werd gemeld bij drie deelnemers in de semaglutide-arm.

Besluit van de auteurs

Bij personen met overgewicht of met obesitas zonder diabetes mellitus was semaglutide, 2,4 mg SC eenmaal per week in combinatie met een leefstijlinterventie, geassocieerd met een duurzame en klinisch relevante reductie van het lichaamsgewicht.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het bedrijf Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs hebben meerdere belangenconflicten met de farmaceutische industrie, onder meer met de studiesponsor onder de vorm van persoonlijke honoraria ontvangen voor bijvoorbeeld lezingen of consultancy.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De studie werd methodologisch goed uitgevoerd. De deelnemers werden gerandomiseerd in een 2:1-verhouding met behulp van een webgebaseerd interactief responsstelsel.

De studie gebeurde dubbelblind met een placeboarm, waarbij alle patiënten een dieetbehandeling kregen en werden gestimuleerd tot lichaamsbeweging. Er was geen verschil in patiëntkenmerken tussen de twee groepen. Van de 1 961 gerandomiseerde patiënten voltooide er 94,1% de studie met een therapietrouw van 81,1%; 91,2% van de deelnemers werd gewogen op de evaluatiedag (week 68).

Het primaire eindpunt, namelijk gewichtsverlies, was eenvoudig te beoordelen en leidde niet tot verwarring. Dat was ook het geval voor de secundaire eindpunten, behalve voor de scores voor lichamelijk functioneren, die van nature subjectiever zijn.

De analyse voor het primaire eindpunt gebeurde volgens intention-to-treat. Het betreft een multicenterstudie op 129 locaties in 16 landen in verschillende continenten. De steekproefgrootte was berekend om 99% power te bereiken.

De ongewenste effecten werden duidelijk gerapporteerd, met beoordeling volgens standaardcriteria.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten worden duidelijk voorgesteld en kunnen gemakkelijk worden samengevat: 86% van de deelnemers die semaglutide kregen, verloren 5% of meer van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht, vergeleken met 32% van de deelnemers die alleen een placebo en dieetadvies kregen. Er waren significante verschillen in uitkomsten tussen de twee groepen. Een gewichtsverlies van ten minste 10-15% wordt aanbevolen voor mensen met obesitasgerelateerde complicaties zoals prediabetes, hypertensie of obstructief slaapapneusyndroom (3). Deze doelstelling werd in respectievelijk 70% en 12% van de gevallen behaald. In de semaglutidegroep bereikte een derde de drempel van 20% tegenover 2% in de controlegroep; deze waarden zien we ook vaak bij bariatrische chirurgie. De resultaten voor gewichtsverlies zijn beter dan deze verkregen met liraglutide, een ander GLP-1-analoog (7).

Deze studie maakt deel uit van een onderzoeksprogramma van het farmaceutisch bedrijf met semaglutide in de behandeling van obesitas zonder type 2-diabetes mellitus (8). STEP 1 is de studie die we hier duiden. STEP 2 neemt de verschillende doseringen van de agonist (2,4 mg of 1 mg SC eenmaal per week) versus placebo onder de loep. In STEP 3 wordt de behandeling versus placebo toegediend, bovenop intensieve gedragstherapie en naast een aanvankelijk 8 weken durend caloriearm dieet, gevolgd door 60 weken caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging (9). Bij in totaal 611 patiënten resulteerde semaglutide in een significante gewichtsvermindering: -16,0% versus -5,7% met placebo na 68 weken. In STEP 4 werden, na 20 weken semaglutide in een wekelijkse dosis van 2,4 mg, 803 patiënten gerandomiseerd voor een onderhoudsbehandeling met

semaglutide of placebo gedurende 48 weken (10). Bij voortzetting van het geneesmiddel bedroeg de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht tussen week 20 en week 68 -7,9% vergeleken met +6,9% bij overschakeling op placebo. STEP 5, die nog lopende is, randomiseerde patiënten in een semaglutidearm en een placeboarm voor een behandeling van twee jaar. De resultaten van sommige van deze studies zijn al beschikbaar en wijzen, wat gewichtsverlies betreft, allemaal in dezelfde richting.

We moeten echter opmerken dat alle patiënten in deze studies herhaaldelijk advies kregen over zowel dieet als lichaamsbeweging en dat deze maatregelen redelijk doeltreffend gebleken zijn om gewicht te verliezen. Dat blijkt ook hier uit de resultaten verkregen met placebo. De sterkte van deze studies is dat ze geen patiënten includeerden met type 2-diabetes mellitus. De punten die nog moeten worden beantwoord zijn het effect op lange termijn (hoe lang houdt het gewichtsverlies aan?), de vergelijking met bariatrische chirurgie vooral wat de effecten op lange termijn betreft, het effect op lange termijn qua comorbiditeiten en overleving, en de late ongewenste effecten, met name galaandoeningen. We mogen immers niet vergeten dat de resultaten van de behandeling van obesitas met de tot dusver beschikbare geneesmiddelen nogal wisselende resultaten opleverden (11,12).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese richtlijnen (4,13,14) beogen bij obesitas een reductie van het lichaamsgewicht met ten minste 5%. De eerstekeuzebehandeling is een caloriearm dieet in combinatie met lichaamsbeweging. Geneesmiddelen waarvan niet bewezen is dat ze een blijvend effect hebben op gewichtsverlies, worden alleen gebruikt als het dieet mislukt (11). Ook bariatrische chirurgie kan worden overwogen. Amerikaanse richtlijnen (3,5) bevelen aan om geneesmiddelen, waaronder GLP-1-analogen, vroeg in de behandeling in te zetten, als aanvulling op de basisbehandeling, met name dieetmaatregelen. De hier geduide studie levert interessante informatie op over het effect van semaglutide op gewichtsverlies. De langetermijneffecten moeten weliswaar nog worden aangetoond alvorens het gebruik ervan in de huidige praktijk aanbevolen kan worden.

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde, 2:1-gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont dat de GLP-1-analoog semaglutide, in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging, een significante gewichtsreductie oplevert na 68 weken behandeling bij volwassenen met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeiten of bij volwassenen met obesitas zonder diabetes mellitus. De langetermijneffecten, met name behoud van gewichtsverlies, noodzaak van een onderhoudsbehandeling, effect op comorbiditeit en mortaliteit, late ongewenste effecten, moeten nog worden geëvalueerd alvorens het geneesmiddel op grote schaal in te zetten in de dagelijkse praktijk.

Referenties: zie website