

Vrijwillig gewichtsverlies behouden met een oefenprogramma, liraglutide of een combinatie van beide?

Referentie

Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2028198

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenconflict met het onderwerp

Klinische vraag

Vergemakkelijkt liraglutide, alleen of in combinatie met een voorgeschreven oefenprogramma, bij patiënten met obesitas zonder chronische aandoeningen, in het bijzonder diabetes, het behoud van een aanvankelijk gewild gewichtsverlies in vergelijking met placebo?

Achtergrond

De maatschappelijke druk op patiënten met overgewicht en obesitas is aanzienlijk. De wetenschappelijk onderbouwde argumenten waarop deze druk stoelt, zijn relevant (1). Elke patiënt met overgewicht of obesitas die gewicht probeert te verliezen, zal snel merken dat na een eerste moeilijk te behalen gewichtsverlies het nog moeilijker is om deze winst te behouden. Dat is ook de ervaring van klinici, en wordt bevestigd door grote cohortstudies (2). Minerva besteedde een groot aantal duidingen aan het probleem van obesitas, meestal in de context van diabetes. Een duiding toonde met semaglutide bij obese patiënten zonder diabetes, interessante resultaten inzake gewichtsverlies (3,4). GLP-1-receptoragonisten zijn in zekere zin anorexigenen (5) die aanvankelijk werden voorgeschreven als hypoglykemiërende middelen. Ze kregen snel een plaats in de farmacologische behandeling van obesitas.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten werden geselecteerd in een heel bijzondere omgeving, namelijk het ecosysteem van het Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research in Kopenhagen (6)
- patiënten hadden een BMI tussen 32 en 43, waren tussen 18 en 65 jaar oud, en hadden geen ernstige chronische aandoening (zoals diabetes)
- er werden 244 kandidaten geïnterviewd; 215 volgden gedurende 8 weken een commercieel hypocalorisch dieet (800 calorieën/dag); van deze kandidaten verloren er 195 ten minste 5% van hun oorspronkelijke gewicht; zij werden geselecteerd en gerandomiseerd

Methodologie

Gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 4 groepen van gelijke grootte:

- 1 groep met 'oefenprogramma alleen' (n=48) (150 minuten per week matig oefenprogramma of 75 minuten per week intensief oefenprogramma, na 6 weken individuele begeleiding); 1 groep met 'liraglutide alleen' (n=49), met progressieve dosisverhoging (verhoging van de dagelijkse subcutane dosis met 0,6 mg per week, tot een maximale dosis van 3 mg/dag, naar beneden bijgesteld in geval van intolerantie); 1 groep met combinatie van beide interventies (liraglutide + oefenprogramma) (n=49); 1 'placebogroep' (n=49); de 4 groepen kregen een gespecialiseerde, nauwgezette dieetopvolging; deelnemers en onderzoekers waren blind voor de toediening van liraglutide of placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gewichtsverandering (in kg) vanaf randomisatie tot week 52
- secundaire uitkomstmaat :
 - verandering (uitgedrukt als % van het lichaamsgewicht) in vetmassa vanaf randomisatie tot week 52
 - verschillende kwantitatieve gegevens werden verzameld en als louter observationeel beschouwd: onder andere de cardiorespiratoire capaciteit (in ml O₂/min/kg gewicht) en de hartslag in rust (in slagen per min).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat :
 - de placebogroep kwam 6,1 kg aan, de oefengroep 2 kg; de liraglutidegroep viel 0,7 kg en de oefen+liraglutidegroep 3,4 kg af
 - de verschillen tussen de placebogroep en de 3 interventiegroepen waren respectievelijk -4,1 (met 95% BI van -7,8 tot -0,4), -6,8 (met 95% BI van -10,4 tot -3,1) en -9,5 (met 95% BI van -13,1 tot -5,9) kg; alle resultaten zijn dus statistisch significant
 - de verschillen tussen de oefen+liraglutidegroep en de groepen met alleen oefenprogramma en alleen liraglutide waren respectievelijk -5,4 (95% BI -9 tot -1,7) en -2,7 (95% BI -6,3 tot +0,8) kg, dus het laatste resultaat is statistisch NIET significant
- voor de secundaire uitkomstmaat zijn de verschillen tussen de oefen+liraglutidegroep en de liraglutidegroep en de oefengroep respectievelijk -1,9% (met 95% BI -3,3 tot -0,5) en -1,7% (met 95% BI -3,2 tot -0,2), dus significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een strategie die een oefenprogramma combineert met liraglutide het behoud van een gewild gewichtsverlies meer in stand houdt dan beide behandelingen alleen.

Financiering van de studie

Gesteund door subsidies van Novo Nordisk Foundation, door de Universiteit van Kopenhagen en de Deense Diabetes Academie.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier auteurs verklaarden diverse belangen: drie waren tewerkgesteld met financiering van Novo Nordisk of hadden een eigen biotechbedrijf. Een auteur werkte voor de Diabetes Foundation en een auteur ontving honoraria voor spreekbeurten en consultancy. Elf andere verklaren geen belangen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde studie is van uitstekende methodologische kwaliteit. De analyse van de resultaten gebeurde volgens 'intention to treat'. De ontbrekende gegevens werden toegeschreven aan het toeval en er werden verschillende sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. De conclusie van de auteurs geldt voor de secundaire uitkomstmaat, maar niet voor de primaire uitkomstmaat en kan moeilijk zomaar worden aanvaard. Bovendien rapporteren de auteurs de statistische significantie niet van de geobserveerde verschillen tussen de liraglutide- en de oefengroep, noch voor de primaire uitkomstmaat, noch voor de secundaire uitkomstmaat. Deze verschillen lijken op zich niet significant. Deze studie toont dus geen verschil tussen liraglutide en een oefenprogramma. Hoogstens kan men aannemen dat er waarschijnlijk een additief effect is van de combinatie van beide interventies om een aanzienlijk gewichtsverlies na vrijwillig vermageren te behouden.

Beoordeling van de studieresultaten

De strenge selectie van patiënten voor randomisatie maakt het onmogelijk om de resultaten van deze studie te veralgemenen naar patiënten die gewoonlijk door de huisarts of specialist gezien worden.

We moeten er tevens op wijzen dat alle patiënten afkomstig waren uit één zeer gespecialiseerd centrum. Het werkelijke voordeel voor de volksgezondheid of voor de individuele gezondheid kan uiteraard niet worden beoordeeld: de geïncludeerde patiënten hadden op het moment van de randomisatie geen chronische aandoening zoals diabetes, hypertensie en dyslipidemieën. De observatieperiode is kort (52 weken). De waargenomen ongewenste effecten zijn gebruikelijk voor een behandeling met liraglutide: misselijkheid, diarree, braken, verminderde eetlust, soms ernstige blaascomplicaties, vermoeidheid en hartkloppingen. De hartkloppingen (versneld hartritme) zijn een bekend ongewenst effect van GLP-1-receptoragonisten (7). Dat effect werd in deze studie waargenomen (gemiddeld +5 slagen/min), maar niet in de oefengroep, en in mindere mate in de oefen+liraglutidegroep. In de oefengroepen (alleen en met liraglutide) werd ook een verbetering van de cardiorespiratoire capaciteit vastgesteld. Dit, in combinatie met het vermijden van tachycardie, suggereert dat liraglutide best alleen wordt voorgeschreven aan patiënten die in staat zijn tot goede fysieke training (8). We moeten opmerken dat het criterium ‘verbetering van de cardiorespiratoire capaciteit’ mogelijk nog relevanter is dan de gewichtstoename bij de beoordeling van strategieën voor de aanpak van obesitas (9).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het specifieke aspect dat in deze studie werd onderzocht, komt doorgaans niet aan bod in de praktijkrichtlijnen (SSMG, Domus Medica, BCFI). In 2020 verscheen in Canada een klinische praktijkrichtlijn voor een evidencebased aanpak van obesitas in de eerste lijn (10). Op basis van een studie met een enigszins andere opzet (11) oordelen de auteurs van de richtlijn dat farmacotherapie met liraglutide kan worden aanvaard om een bereikt gewichtsverlies met een hypocalorisch dieet te behouden.

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat bij een selecte groep van gezonde patiënten het toevoegen van liraglutide (3 mg/dag) aan een gestructureerd oefenprogramma een (klein) voordeel biedt om het gewichtsverlies, bereikt met een streng hypocalorisch dieet van 8 weken, te behouden over een periode van 52 weken. Deze resultaten kunnen niet worden veralgemeend en er is geen bewijs dat de potentiële voordelen voor het individu of voor de volksgezondheid opwegen tegen de frequent waargenomen ongewenste effecten. De risico-batenverhouding blijft dus onzeker. Overigens is de maandelijkse kostprijs aanzienlijk.

Referenties

1. Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849. DOI: 10.1136/bmj.j4849
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004
3. Sculier J.P. Semaglutide, een GLP-1-analoog, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus. *Minerva* 2021;20(9):114-7.
4. 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
5. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab* 2022;57:101351. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101351
6. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2028198
7. Jøns C, Porta-Sánchez A, Lai PF, et al. Mechanism of and strategy to mitigate liraglutide-mediated positive chronotropy *Life Sci* 2021;282:119815. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119815
8. Doggrell SA. Adding liraglutide to diet and exercise to maintain weight loss - is it worth it?

- Expert Opin Pharmacother 2022;23:447-51. DOI: 10.1080/14656566.2021.2019707
9. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, et al. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. *Curr Obes Rep* 2020;9:571-81. DOI: 10.1007/s13679-020-00403-z
 10. Wharton S, Lau DC, Vallis M, et al. L'obésité chez l'adulte : ligne directrice de pratique clinique. *CMAJ* 2020;192:E1757-E1775. DOI: 10.1503/cmaj.191707-f
 11. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* 2013;37:1443-51. DOI: 10.1038/ijo.2013.120