

Farmacotherapie bij obesitas en overgewicht: een netwerkmeta-analyse om te vergeten

Referentie

Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn de effecten van medicatie, naast leefstijlveranderingen bij volwassenen met overgewicht en obesitas, in termen van gewichtsverlies en veiligheid?

Achtergrond

Obesitas is een chronische ziekte en een wereldwijde uitdaging voor de volksgezondheid. Ze wordt in verband gebracht met complicaties, zoals type 2-diabetes, hart- en vaatziekten, niet-alcoholische leversteatose, depressie of kanker, en verminderde levensverwachting. Hoewel ingrijpen in de leefstijl (dieet en lichaamsbeweging) de hoeksteen is van gewichtsbeheersing, is het moeilijk om gewichtsverlies op lange termijn vol te houden. Farmacotherapie is beperkt effectief gebleken, zoals in 2008 gerapporteerd door Minerva (1,2). Recentelijk is in verschillende studies belangstelling getoond voor GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonisten, zoals semaglutide (3,4) of liraglutide (5,6). Een Chinese systematische review analyseerde de literatuur over farmacotherapie voor obesitas en overgewicht (7).

Samenvatting

Systematische review met netwerkmeta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase (met het OVID-platform), Cochrane Library (CENTRAL).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies die een verandering van de leefstijl en een geneesmiddel om het gewicht te verminderen vergelijken met een verandering van de leefstijl alleen (met of zonder placebo) of met een ander werkzaam geneesmiddel; de absolute of relatieve gewichtsverandering moet worden gerapporteerd en de studie moet ten minste 12 weken duren; de studie moet in het Engels zijn gepubliceerd.

Bestudeerde populatie

- patiënten uit 132 in aanmerking komende studies, die in totaal 48209 volwassenen includeerden, met een mediane leeftijd van 47 jaar, een mediane verhouding van 76% vrouwen, een mediane BMI van 35,3 kg/m² en een mediane follow-up van 24 weken.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaten: procentuele verandering in lichaamsgewicht vanaf de uitgangswaarde tot het einde van de follow-up; aandeel deelnemers met een gewichtsverlies van 5% of meer; aandeel deelnemers die ongewenste effecten rapporteren leidend tot het staken van de behandeling, gewichtstoename na het staken van de behandeling en verandering in de score voor levenskwaliteit.
- secundaire uitkomstmaten: totaal aantal gastro-intestinale gebeurtenissen, aantal ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen, verandering in lichaamsbeeldscore en verandering in

depressie- en angstsymptoomscores; verandering in absoluut lichaamsgewicht van uitgangswaarde tot einde follow-up; verandering in geglyceerd hemoglobine (HbA1c), LDL-cholesterol en systolische bloeddruk.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - gewichtsverlies: met uitzondering van levocarnitine verminderden alle onderzochte geneesmiddelen het lichaamsgewicht in vergelijking met een verandering van de leefstijl alleen
 - gewichtsverlies door medicatie (in volgorde van effectiviteit) in vergelijking met een verandering van de leefstijl alleen:
 - topiramaat (odds ratio [OR] van gewichtsvermindering $\geq 5\%$ van 8,02 met 95% BI van 5,24 tot 12,27; gemiddeld verschil [MD] in procentuele verandering van lichaamsgewicht van -7,98 kg met 95% BI van -9,27 tot -6,69)
 - GLP-1-receptoragonisten (OR 6,33 met 95% BI van 5,00 tot 8,00; MD van procentuele verandering van lichaamsgewicht van -5,79 kg met 95% BI van -6,34 tot -5,25)
 - ongewenste effecten die leidden tot stopzetting van de behandeling (107 studies met 43 353 deelnemers):
 - naltrexon-bupropion: OR van 2,69 met 95% BI van 2,10 tot 3,44
 - phentermine-topiramaat: OR van 2,40 met 95% BI van 1,68 tot 3,44
 - GLP-1-receptoragonisten: OR van 2,22 met 95% BI van 1,74 tot 2,84
 - orlistat: OR van 1,71 met 95% BI van 1,42 tot 2,05
 - effect op de levenskwaliteit (15 studies met 15 742 volwassenen): verbeterd met de beoordeelde geneesmiddelen (phentermine-topiramaat, naltrexon-bupropion, GLP-1-receptoragonisten), behalve voor orlistat
- secundaire uitkomstmaten:
 - totaal aantal gastro-intestinale gebeurtenissen (95 studies met 43 015 deelnemers): waaronder naltrexon-bupropion, GLP-1-receptoragonisten, metformine en orlistat met het grootste risico
 - depressie (zeven studies met 2 498 deelnemers): geen statistisch significante verbetering van de scores op depressiesymptomen
 - verandering in HbA1c (47 studies met 21226 volwassenen): significante verlaging door GLP-1-receptoragonisten
 - verandering in LDL-cholesterol (72 studies met 22 756 patiënten): significante daling met orlistat
 - verandering in systolische bloeddruk (56 studies met 29 939 volwassenen): meeste verlaging met fentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten
 - post-hocanalyse: semaglutide (GLP-1-receptoragonist) toonde significant grotere voordelen dan de andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar risico van ongewenste effecten als de andere geneesmiddelen, zowel voor gewichtsverlies van 5% of meer (OR 9,82 met 95% BI van 7,09 tot 13,61) als procentuele verandering in lichaamsgewicht (MD van -11,40 kg met 95% BI van -12,51 tot -10,29).

Besluit van de auteurs

Bij volwassenen met overgewicht en obesitas zijn fentermine-topiramaat en GLP-1 receptoragonisten de meest effectieve geneesmiddelen voor gewichtsverlies gebleken; van de GLP-1 agonisten is semaglutide wellicht het meest effectief.

Financiering van de studie en belangenconflicten van de auteurs

Studie gefinancierd door het "Project for Disciplines of Excellence" (West China Hospital, Sichuan University).

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De systematische review werd uitgevoerd volgens de regels van PRISMA en PROSPERO met een geregistreerde studieopzet. Wegens de heterogeniteit werd de netwerkmeta-analyse uitgevoerd met behulp van random-effects-modellen. In een netwerkmeta-analyse worden de gegevens van directe en indirecte vergelijkingen samengevoegd. De gerapporteerde resultaten zijn derhalve niet het resultaat van een rechtstreekse vergelijking alleen. Het bewijsniveau beoordeelde men aan de hand van de GRADE-benadering. Het risico van bias werd bepaald met het ROB-2-instrument voor gerandomiseerde studies. Er werd een hoog risico van bias vastgesteld, voornamelijk wat betreft afwijkingen van geplande interventies en ontbrekende uitkomstgegevens. Voor ongewenste effecten is een hoog risico van bias op het vlak van de uitkomstmeting vastgesteld. Voor gewichtsverlies en het staken van de behandeling wegens ongewenste effecten en spijsverteringsstoornissen was er voor slechts enkele geneesmiddelen een hoog of gemiddeld bewijskrachtniveau. De resultaten voor de andere uitkomstmaten gingen meestal gepaard met een laag bewijsniveau. Een andere belangrijke bias is dat alleen in het Engels gepubliceerde literatuur in aanmerking kwam. Zo wordt benfluorex genegeerd, zelfs in de bespreking (8). We moeten erop wijzen dat de identificatie van ernstige ongewenste effecten niet uitsluitend op gerandomiseerde studies mag worden gebaseerd.

Beoordeling van de resultaten

Voor de auteurs leverde deze netwerkmeta-analyse, waarbij een groot aantal studies en deelnemers betrokken was, bewijs van hoge tot gemiddelde zekerheid dat phentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten (en in het bijzonder semaglutide) behoren tot de meest doeltreffende middelen voor gewichtsverlies bij zwaarlijvige patiënten. Deze Chinese meta-analyse is een aanvulling op een soortgelijke analyse door Amerikaanse auteurs van FDA-goedgekeurde geneesmiddelen (9). Voor de dagelijkse praktijk in Europa en België levert ze weinig nuttige informatie op, behalve het gebrek aan gegevens over gewichtsverlies op lange termijn en het bestaan van frequente en potentieel belangrijke ongewenste effecten die tot stopzetting van de behandeling kunnen leiden.

Voor fentermine-topiramaat, een combinatie op basis van amfetamine, is in de Europese Unie geen vergunning voor het in de handel brengen verleend (10). Dit geneesmiddel doet denken aan benfluorex en het schandaal dat bekend is onder de handelsnaam Mediator, een probleem dat in de Chinese systematische review wordt genegeerd, hetgeen een belangrijke bias betekent. In België zijn alleen orlistat, naltrexon-bupropion en liraglutide goedgekeurd. De eerste twee kunnen worden beschouwd als geneesmiddelen die ontraden moeten worden wegens hun gebrek aan werkzaamheid op lange termijn en hun toxiciteit (11). Wat de GLP-1-receptoragonisten betreft, is alleen liraglutide goedgekeurd. Minerva heeft onlangs besloten dat er onvoldoende bewijs is om het gebruik ervan voor deze indicatie in de dagelijkse praktijk aan te bevelen (5,6).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese aanbevelingen, onlangs geciteerd in Minerva, streven naar een vermindering van het aantal zwaarlijvigen met ten minste 5% (3,4). De eerstelijnsbehandeling is een caloriearm dieet in combinatie met lichaamsbeweging. Geneesmiddelen waarvan niet is aangetoond dat zij een blijvend effect hebben op gewichtsverlies, kunnen alleen een plaats hebben als het dieet mislukt (11). Bariatrische chirurgie kan ook worden overwogen. De Franse Hoge Gezondheidsautoriteit heeft zopas haar aanbevelingen voor de behandeling van obesitas gepubliceerd met een duidelijke nadruk op GLP-1-receptoragonisten: "Bij mislukking van een goed uitgevoerde voedingsinterventie (<5% gewichtsverlies na zes maanden), met name op vlak van eetgedrag, en met de betrokkenheid van de patiënt, kan begonnen worden met een behandeling met een GLP-1-analoog. Deze moet echter een vergunning hebben voor de indicatie obesitas bij patiënten met obesitas die vallen onder de niveaus 2 en 3 (12). Het kan onmiddellijk worden voorgeschreven aan patiënten bij wie obesitas de autonomie in gevaar brengt of met orgaanfunctiestoornissen en bij wie veranderingen in de leefstijl moeilijk zijn. In België is alleen liraglutide als GLP-1-analoog toegestaan (13).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse concludeert dat bij volwassenen met overgewicht en obesitas fentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten de meest effectieve geneesmiddelen voor gewichtsverlies blijken te zijn; van de GLP-1-agonisten is semaglutide wellicht het meest effectief. Voor Minerva vertoont deze studie te veel bias om praktische implicaties te hebben. Ze is vooral gericht op de FDA en gaat voorbij aan EMA en een zeer belangrijk deel van de Europese literatuur over toxiciteit van geneesmiddelen.

Referenties

1. Donders J, Poelman T. Effect op lange termijn van een medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht. *Minerva* 2008;8(7):104-5.
2. Rucker D, Padwal R, Li SK. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9. DOI: 10.1136/bmj.39385.413113.25
3. Sculier JP. 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. Vanhaeverbeek M. Gewild gewichtsverlies behouden met een oefenprogramma, liraglutide of een combinatie van beide? *Minerva* 2022;21(5):108-11.
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. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8
8. Yerly P, Vachiéry JL. Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses. *Réanimation* 2011;20:424-35. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-011-0301-8> (website geraadpleegd op 3/07/2022)
9. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34. DOI: 10.1001/jama.2016.7602
10. Prescrire Rédaction. Trop de risques avec l'association topiramate + phentermine : pas autorisée dans l'Union européenne. *Rev Prescrire* 2013;33:737.
11. Prescrire Rédaction. Médicaments à écarter pour mieux soigner : bilan 2022 : diabétologie - nutrition. *Rev Prescrire* 2021;41:490-1.
12. Haute Autorité de Santé. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Partie I : Prise en charge médicale 2022. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_argumentaire_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf
13. Obesitas: Obesitas bij volwassenen. Transparantiefiche. BCFI 2018. Available at: <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/83/summary>