

Semaglutide eenmaal per week effectief bij obese adolescenten?

Referentie

Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al; STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022;387:2245-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de risico-batenverhouding van het effect op gewicht van een wekelijkse subcutane toediening van semaglutide vergeleken met placebo bij adolescenten met obesitas of overgewicht en minstens één geassocieerde cardiovasculaire risicofactor?

Achtergrond

Semaglutide - een GLP1-receptoragonist - wordt eenmaal per week subcutaan toegediend in een dosis van 1 mg bij type 2-diabetes (1,2). Omdat er een effect op gewicht werd waargenomen in studies met patiënten met diabetes, onderzocht men het effect van GLP1-agonisten logischerwijs ook bij volwassenen met overgewicht zonder diabetes. Ook in deze groep zag men significante resultaten (3). Een fase 3-studie vergeleek subcutaan semaglutide in een dosis van 2,4 mg per week versus placebo bij volwassen patiënten met obesitas en kwam tot het besluit dat de globale risico-batenverhouding gunstig was (4), maar dat er momenteel geen solide argumenten bestaan voor het gebruik ervan in het kader van cardiovasculaire preventie (5). De prevalentie van obesitas bij kinderen en adolescenten neemt wereldwijd toe (6). Longitudinale cohortstudies tonen overigens aan dat de meeste (maar niet alle) kinderen en adolescenten met obesitas ook op volwassen leeftijd aan obesitas lijden, wat dan weer geassocieerd is met het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: adolescenten tussen 12 en 18 jaar oud die na een inlooperperiode van 12 weken met een behandeling bestaande uit een dieet en lichaamsbeweging een BMI hadden $\geq 95^{\text{e}}$ -percentiel (voor leeftijd en geslacht) of $\geq 85^{\text{e}}$ -percentiel in geval van een geassocieerde risicofactor (bijv. hypertensie); minstens één gewichtsinterventie zonder succes doorgemaakt
- belangrijkste exclusiecriteria: een recente gewichtsverandering van meer dan 5 kg, behandeling voor obesitas, een psychiatrische aandoening (waaronder een significant suïcidaal risico of een eetstoornis), de aanwezigheid van een verslaving
- uiteindelijke inclusie van 201 adolescenten (uit een groep van 229), 62% meisjes, 64% tussen 15 en 18 jaar en 79% blank; gewicht en BMI waren hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep (gemiddeld verschil van 7 kg) ; op 1 na zaten alle patiënten boven het 95^e-percentiel voor BMI.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met parallelgroepen (8)

- de randomisatie in een groep met wekelijkse subcutane injectie met 2,4 mg semaglutide versus een groep met placebo gebeurde 2:1 (134:67)
- alle patiënten kregen een leefstijlinterventie

- er werd gestratificeerd voor geslacht en het stadium van de puberteit (vroeg puberteit versus late puberteit) ; de dosis semaglutide werd om de 4 weken opgetitreerd van 0,25 mg tot de maximaal getolereerde dosis
- de duur van de behandeling was 68 weken.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat: verschil in verandering in BMI (uitgedrukt in %, d.w.z. een continue variabele) tussen de behandelgroep en de placebogroep ; geanalyseerd volgens intention to treat
- secundaire uitkomstmaat: het percentage daadwerkelijk behandelde patiënten met een BMI-reductie van 5% of meer.

Resultaten

- 120 van de 134 patiënten in de interventiegroep kregen een behandeling gedurende 68 weken, van wie 87% uiteindelijk op de maximale dosis van 2,4 mg semaglutide stond
- primaire uitkomstmaat: het waargenomen verschil in BMI na 68 weken bedroeg -16,7% (95% BI van -20,3 tot -13,2)
- secundaire uitkomstmaat: 95 van de 131 patiënten versus 11 van de 62 patiënten bereikten een BMI-reductie van 5% of meer na 68 weken (OR 14,0 met 95% BI van 6,3 tot 31,0)
- ongewenste effecten - misselijkheid en braken - werden voornamelijk waargenomen in de interventiegroep; 5 patiënten in de interventiegroep hadden cholecystolithiasis en 1 patiënt vertoonde een acute cholecystitis
- men zag een ‘plateau-effect’ na 52 weken, met een duidelijke gewichtstoename zodra semaglutide werd stopgezet.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij adolescenten met obesitas de behandeling met subcutane injecties van 2,4 mg semaglutide per week, plus lichaamsbeweging en dieetcontrole, resulteert in een grotere afname van de BMI dan lichaamsbeweging en dieetcontrole alleen.

Financiering van de studie

Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

Niet duidelijk vermeld in het artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze RCT is van zeer hoge methodologische kwaliteit. Superioriteit ten opzichte van het primaire eindpunt (gedefinieerd als een tweezijdige p-waarde $<0,05$) was vereist voordat het secundaire (bevestigende) eindpunt kon worden onderzocht. Een steekproefgrootte van 192 deelnemers was nodig om met een power van 90% superioriteit ten opzichte van het primaire eindpunt te detecteren en met een power van 72% superioriteit ten opzichte van het secundaire bevestigende eindpunt vast te stellen. Analyses gebeurden volgens intention to treat. De primaire en secundaire eindpunten waren relevant voor de klinische vraag. Er was na randomisatie echter een verschil in gewicht tussen de twee groepen, wat voor de behandelde groep het fenomeen van **regression to the mean** in de hand kan werken. Dat kan de grootte van het waargenomen resultaat hebben beïnvloed. Bovendien had slechts een van de geïncludeerde patiënten overgewicht geassocieerd aan een risicofactor.

Interpretatie van de resultaten

De gerandomiseerde steekproef is duidelijk onvoldoende representatief qua geslacht en etniciteit. De lezer krijgt overigens geen informatie over de sociaaleconomische context van de geïncludeerde patiënten: een ongunstige sociaaleconomische omgeving is nochtans een belangrijke factor in het ontwikkelen van obesitas bij adolescenten (9). De risico-batenverhouding is moeilijk te beoordelen

in deze kleine, niet-representatieve steekproef. De steekproef werd zorgvuldig geselecteerd om onder andere psychiatrische problemen te kunnen uitsluiten; er waren 5 klinisch significante biliaire gebeurtenissen, die we niet kunnen minimaliseren omdat de grootteorde overeenkomt met wat we waarnemen na bariatrische chirurgie (10). We kunnen vermoeden dat dit te maken had met een te snel gewichtsverlies (11).

Andere argumenten die belangrijk zijn voor potentiële voorschrijvers:

- Zoals hierboven vermeld, evolueren niet alle adolescenten met obesitas naar volwassenen met obesitas (7): hoe kunnen we adolescenten identificeren bij wie obesitas als chronisch kan worden beschouwd?
- De omvang van het waargenomen gewichtsverlies roept twijfels op over de duurzaamheid van het gewichtsverlies. Gaat het echt om vetmassa? (12)
- Gewoonlijk wordt een onmiddellijke gewichtstoename vastgesteld na het staken van de medicatie met alle in klinische studies onderzochte centrale anorectica; semaglutide lijkt hier te werken als een centraal anorecticum (13). Dit suggereert dat het middel chronisch zou moeten worden voorgeschreven, hoewel het effect op lange termijn van deze dosis niet bekend is.
- De studie was te kort om veranderingen in klinisch belangrijke eindpunten te kunnen vaststellen (diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, obesitas gerelateerde polymorbiditeit). Dit lijkt nochtans essentieel als we de voordelen van een dergelijke behandeling aan adolescenten willen uitleggen.
- Het is jammer dat er geen gegevens beschikbaar zijn over kwaliteit van leven.
- Hoeveel beslissingsautonomie heeft een adolescent? Hoe kunnen de voor- en nadelen van een dergelijke beslissing aan hen worden uitgelegd (14)?
- De hier geduide studie is volledig gefinancierd, opgezet, geschreven en gepubliceerd onder de verantwoordelijkheid van de fabrikant.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Eind maart 2023 gaf het EMA toestemming voor het gebruik van semaglutide met als indicatie ‘obesitas bij adolescenten’. Aan de beperkende voorwaarden werd een ‘stopregel’ toegevoegd, namelijk wanneer na 12 weken de patiënt niet minstens 5% van zijn lichaamsgewicht verloren heeft (15). Het National Institute for Health Care and Excellence (NICE) gaf nog geen advies over het gebruik van semaglutide bij adolescenten met obesitas (16).

Het BCFI oordeelt dat, gezien de huidige stand van het wetenschappelijk bewijs, ook al heeft semaglutide een spectaculair effect op gewicht, er geen argumenten zijn die pleiten voor een gunstig effect van semaglutide op lange termijn, met name bij adolescenten; de baten-risicobalans kan niet worden beoordeeld op basis van een dergelijk klein aantal behandelde patiënten (17). Semaglutide is in België niet toegelaten voor gewichtscontrole. Een eerste Noord-Amerikaanse richtlijn, gepubliceerd in 2017, behoudt medicamenteuze behandeling voor aan patiënten die deelnemen aan klinische studies (18). Een tweede richtlijn, gepubliceerd in 2023, staat medicamenteuze behandeling toe, met opvolging door gestructureerde en ervaren multidisciplinaire groepen (19).

Besluit van Minerva

Deze RCT van uitstekende methodologische kwaliteit toonde een significant gewichtsverlies bij de meeste van een kleine groep obese adolescenten die behandeld werden met semaglutide en gelijktijdige leefstijlaanpassingen, in vergelijking met placebo en gelijktijdige leefstijlaanpassingen alleen. Omdat er momenteel te veel onzekerheid is over de vraag of het effect na één jaar aanhoudt, wegens de grote variabiliteit in de individuele respons en het ontbreken van een duidelijk evalueerbare risico-batenverhouding, moet het gebruik van semaglutide bij adolescenten worden voorbehouden aan patiënten die worden behandeld door gestructureerde en ervaren multidisciplinaire groepen. Daarenboven moeten deze patiënten worden geïncorporeerd in goed uitgevoerde studies die zijn goedgekeurd door ethische commissies of op zijn minst zijn geregistreerd.

Referenties zie website