

Leidt oraal semaglutide tot gewichtsverlies bij volwassenen met overgewicht of obesitas?

Referentie

Knop FK, Aroda VR, do Vale RD; et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:705-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6

Duiding

Nena Van Hemelryck, diëtist.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect op gewichtsverlies van oraal semaglutide versus placebo, in combinatie met leefstijlinterventies, bij volwassenen met obesitas of overgewicht?

Achtergrond

Semaglutide, een glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analoog, dat ook gebruikt wordt voor de behandeling van type 2-diabetes, werd in 2022 door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd als behandeling van obesitas (BMI \geq 30) en overgewicht (BMI \geq 27) met één of meerdere gewichtsgelateerde comorbiditeiten (1,2). In Minerva bespraken we de resultaten van een placebogecontroleerde RCT van goede methodologische kwaliteit die aantoonde dat wekelijks subcutaan toegediend semaglutide 2,4 mg, in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging, een significante gewichtsreductie van ongeveer 12% oplevert na 68 weken behandeling bij volwassenen met overgewicht en gewichtsgelateerde comorbiditeiten of met obesitas, allebei zonder diabetes mellitus. Alvorens het geneesmiddel op grote schaal in te zetten in de dagelijkse praktijk wezen we op de onduidelijkheid over de duurzaamheid van het gewichtsverlies, de noodzaak van een onderhoudsbehandeling, het effect op comorbiditeit, mortaliteit en ongewenste effecten op lange termijn (3,4). Eenzelfde effect zag men bij adolescenten maar ook hier waren er vragen over het effect na één jaar, de grote variabiliteit in individuele respons en het ontbreken van een duidelijk evalueerbare risicobatenverhouding. Er werd dan ook aanbevolen om het gebruik van semaglutide bij adolescenten voor te behouden in het kader van gestructureerde en ervaren multidisciplinaire groepen (5,6). Een nieuwe studie onderzocht het effect en de ongewenste effecten van een meer toegankelijke orale vorm van semaglutide (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers in 50 poliklinische centra in negen landen in Oost-Azië, Europa en Noord-Amerika
- inclusiecriteria: mannen of vrouwen, ouder dan 18 jaar (\geq 20 jaar voor Japanse deelnemers) met een BMI \geq 30 kg/m² of een BMI \geq 27 kg/m², met één of meer gewichtsgelateerde complicaties of comorbiditeiten (hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneusyndroom, hart- en vaatziekten) en die minstens één poging hadden ondernomen om lichaamsgewicht te verliezen via een dieet
- exclusiecriteria: zelfgerapporteerde verandering in lichaamsgewicht van meer dan 5 kg in de afgelopen 90 dagen; doorgemaakte of geplande bariatrische heekunde; HbA1c \geq 6,5%; voorgeschiedenis van type 1- of type 2-diabetes
- uiteindelijke inclusie van 667 volwassenen, waaronder 73% vrouwen en 74% blanken, met een gemiddelde leeftijd van 50 (SD 13) jaar, een gemiddelde BMI van 37,5 (SD 6,5) kg/m², een gemiddeld gewicht van 105,4 (SD 22,2) kg en een gemiddelde buikomtrek van 113,6 (SD 14,6) cm.

Onderzoeksopzet

triple geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:

- oraal semaglutide 50 mg (n=334): werd opgestart aan een dosis van 3 mg per dag en elke 4 weken (naargelang getolereerd) opgedreven tot 7 mg, 14 mg, 25 mg en ten slotte tot 50 mg per dag; wanneer deelnemers een dosis van 50 mg/dag niet verdroegen mochten ze een lagere dosis innemen (op voorwaarde dat men minstens nog 1 keer met de hoogste dosis probeerde); de medicatie moest minstens 30 minuten voor het ontbijt met een glas water ingenomen worden
- placebo (n=333): tabletten met een gelijkaardig uitzicht
- alle deelnemers kregen 4-wekelijks dieetadvies (500 kcal per dag minder t.o.v. het totale energieverbruik op het tijdstip van randomisatie) en bewegingsadvies (150 minuten per week) van een diëtist of een gelijkaardig geschoolde zorgverlener; daarnaast werden alle deelnemers aangemoedigd om hun voedingsinname en beweging te registreren via een app
- na 68 weken werd de behandeling stopgezet en volgde men de deelnemers nog 7 weken verder op.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - procentuele verandering in lichaamsgewicht t.o.v. de beginwaarde na 68 weken
 - aantal deelnemers met minstens 5% gewichtsverlies t.o.v. de beginwaarde na 68 weken
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal deelnemers met minstens 10%, 15% en 20% gewichtsverlies t.o.v. de beginwaarde na 68 weken
 - verandering in patiëntgerapporteerd fysiek functioneren t.o.v. de beginwaarde na 68 weken, gemeten met de **Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT)** en de **Short Form 36v2 Health Survey acute version (SF-36v2)**
 - ongewenste effecten, ongewenste effecten die aanleiding gaven tot medicatiestop en ernstige ongewenste effecten tot 75 weken
- intention-to-treat-analyse met imputatie van ontbrekende gegevens.

Resultaten

- na 68 weken gebruikte 86% nog steeds semaglutide (hiervan nam 80% een dosis van 50 mg) en 78% placebo
- van de primaire uitkomstmaten:
 - na 68 weken was het gewicht gemiddeld met 15,1% (SD 0,5) gedaald in de semaglutidegroep versus 2,4% (SD 0,5) in de placebogroep: geschat verschil van -12,7% met 95% BI van -14,2 tot -11,3; $p < 0,0001$
 - na 68 weken bereikten 269/317 (85%) deelnemers in de semaglutidegroep versus 76/295 (26%) deelnemers in de placebogroep minstens 5% gewichtsverlies: OR 12,6 met 95% BI van 8,5 tot 18,7, $p < 0,0001$
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - in de semaglutide-versus de placebogroep bereikten na 68 weken statistisch significant meer deelnemers minstens 10%, 15% en 20% gewichtsverlies en scoorde de semaglutidegroep statistisch significant beter op fysiek functioneren (*zie tabel 1*)
 - na 75 weken constateerde men meer ongewenste effecten in de semaglutide-versus de placebogroep (*zie tabel 2*); het ging hierbij vooral om gastro-intestinale stoornissen zoals nausea en braken, diarree en constipatie, verminderde eetlust, dyspepsie, die ook vaker aanleiding gaven tot medicatiestop in de interventiegroep; tussen beide groepen was er geen verschil in ernstige ongewenste effecten.

Tabel 1. Resultaten van de secundaire uitkomstmaten voor de semaglutide- versus de placebogroep na 68 weken.

	Oraal semaglutide 50 mg (n=334)	Placebo (n=333)	OR of geschat verschil (95% BI)	p-waarde
Deelnemers met $\geq 10\%$ gewichtsverlies	220/317 (69%)	35/295 (12%)	OR 14,7 (9,6 tot 22,6)	p<0,0001
Deelnemers met $\geq 15\%$ gewichtsverlies	170/317 (54%)	17/295 (6%)	OR 17,9 (10,4 tot 30,7)	p<0,0001
Deelnemers met $\geq 20\%$ gewichtsverlies	107/317 (34%)	8/295 (3%)	OR 18,5 (8,8 tot 38,9)	p<0,0001
Wijziging in IWQOL-Lite-CT (punten)	14,7 (1,1), n=309	4,2 (1,1); n=281	geschat verschil 10,5 (7,5 tot 13,6)	p<0,0001
Wijziging in SF-36v2 (punten)	2,5(0,3); n=309	0,2(0,3); n=281	geschat verschil 2,3 (1,4 tot 3,2)	p<0,0001

Tabel 2. Ongewenste effecten in de semaglutide- versus de placebogroep na 75 weken.

	Oraal semaglutide 50 mg (n=334)			Placebo (n=333)		
	N	Aantal events	Event rate*	N	Aantal events	Event rate*
Totaal aantal ongewenste effecten	307/334 (92%)	2500	561,3	285/333 (86%)	1577	366,7
Ernstige ongewenste effecten	32/334 (10%)	44	9,9	29/333 (9%)	48	11,2
Ongewenste effecten die leiden tot stoppen behandeling	19/334 (6%)	27	6,1	12/333 (4%)	17	4,0
Fatale events	0	-	-	0	-	-

*event rate = aantal gebeurtenissen per 100 patiëntjaren.

Besluit van de auteurs

Bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder type 2-diabetes leidde een dagelijkse orale toediening van semaglutide 50 mg tot een superieure en klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht in vergelijking met placebo.

Financiering van de studie

Novo Nordisk, de financierder, ontwierp het onderzoek, hield toezicht op de uitvoering ervan en de onderzoekslocaties, verzamelde en analyseerde de gegevens en nam de rol van de datamonitoringcommissie op zich (zoals overeengekomen met de regelgevende instanties, gezien het goed gekarakteriseerde veiligheidsprofiel van semaglutide); de onderzoekers waren verantwoordelijk voor onderzoeksgelateerde medische beslissingen en gegevensverzameling; dit artikel werd opgesteld en herzien onder leiding van de auteurs die verantwoordelijk waren voor alle beslissingen met betrekking tot publicatie, met schrijf- en redactionele ondersteuning betaald door de financierder.

Belangenconflicten van de auteurs

Diverse auteurs gaven betaald advies aan, ontvingen onderzoeksgelden en honoraria voor lezingen van, en namen deel aan symposia op kosten van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder Novo Nordisk, de financierder van de studie; de hoofdauteur is aandeelhouder van een weight loss clinic en patenthouder voor GIP-peptide-analogen (een andere medicatie voor obesitas/diabetes type 2); 3 auteurs werden als medical writer gefinancierd door Novo Nordisk; 3 auteurs zijn werknemers en 2 zijn aandeelhouders van Novo Nordisk.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze RCT werd methodologisch correct uitgevoerd. Men randomiseerde de deelnemers in blokken van 4 volgens een 1:1-verhouding met behulp van een webgebaseerd interactief responsstelsel. De studie is triple blind uitgevoerd omdat men placebotabletten gebruikte die visueel identiek waren aan de semaglutidetabletten en omdat de data-analisten voor de toewijzing gemaskeerd waren. Er was geen verschil in patiëntkenmerken tussen de twee groepen na randomisatie. De steekproefgrootte was berekend op 660 deelnemers (330 per groep) om met 99% power superioriteit van semaglutide versus placebo voor beide primaire uitkomstmaten aan te tonen. Om medicatiestop tijdens de behandelperiode van 68 weken te vermijden voorzag het protocol dat deelnemers bij ervaren intolerantie een lagere dosis dan 50 mg semaglutide mochten innemen. Van de geïncludeerde deelnemers nam 82% de voorgeschreven medicatie op week 68 van de studie: 86% in de interventiegroep en 78% in de controlegroep. De medicatiestop in de interventiegroep had vooral te maken met ongewenste effecten terwijl de medicatiestop in de placebogroep vaker te wijten was aan andere zaken, zoals fouten in het protocol. Van de 287 semaglutidegebruikers op week 68 namen er 229 (79,8%) een volledige dosis van 50 mg/dag. Ten opzichte van de originele studiegroep van 334 deelnemers betekent dit dat slechts 68,5% van de interventiegroep de voorgeschreven dosis van 50 mg/dag innam op week 68. Opvallend is ook dat slechts 1 deelnemer in de semaglutidegroep een bijkomende gewichtsverlagende behandeling gebruikte versus 17 in de placebogroep. Zowel een lagere dan voorgeschreven dosis semaglutide als de bijkomende gewichtsverlagende behandeling in de placebogroep kunnen tot een verdunning van het effect geleid hebben. Naast een intention-to-treat-analyse met imputatie van ontbrekende gegevens voerden de onderzoekers daarom ook een per-protocol-analyse uit die alleen rekening hield met de gegevens in de periode vanaf de eerste inname van de medicatie tot 3 dagen na de laatste ingenomen dosis of tot wanneer een bijkomende gewichtsverlagende behandeling gestart werd. Voor beide primaire uitkomstmaten bleek het effect in de per-protocol analyse groter te zijn, namelijk een gemiddeld gewichtsverlies van -15 kg (95% BI van -17,1 tot -14,2) en een OR van 55,2 (95% BI van 33,0 tot 92,4) voor het bereiken van 5% gewichtsverlies met semaglutide versus placebo.

Voor de analyse van de ongewenste effecten gebruikte men alleen de gegevens van patiënten die daadwerkelijk een eerste dosis van de voorgeschreven therapie kregen, maar omdat in de praktijk alle gerandomiseerde patiënten een eerste dosis ontvingen zoals voorgeschreven, vormt dit geen probleem voor de validiteit van de studie. Bovendien kon men 94% van alle deelnemers tot 75 weken verder opvolgen.

Beoordeling van de resultaten

Het gemiddelde extra gewichtsverlies van ongeveer 13% na 68 weken semaglutide versus placebo stemt ongeveer overeen met het resultaat dat men behaalde met subcutaan toegediend semaglutide (1x/week) in dezelfde doelgroep (3-4). Hetzelfde geldt voor het aantal deelnemers met een gewichtsreductie van 5% of meer. Een gewichtsdaling van 5% wordt als een klinisch relevant doel beschouwd bij de medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht (8). In deze studie werd echter ook een gewichtsverlies van 10% en 15% behaald door respectievelijk 69% en 54% van de orale semaglutidegroep versus 12% en 6% van de controlegroep. 34% van de patiënten in de semaglutidegroep behaalden zelfs een gewichtsverlies van 20% of meer (versus 3% in de controlegroep).

Het extra gewichtsverlies met oraal semaglutide versus placebo gaat echter gepaard met meer ongewenste effecten, voornamelijk gastro-intestinale ongewenste effecten. Ook deze bevindingen komen overeen met eerdere studies (3-6). Het opvallend hoge aantal ongewenste effecten in de controlegroep kan deels verklaard worden door het registreren van covid-19-infecties, die tijdens de studieperiode bij iets meer dan een derde van de deelnemers in beide studiegroepen voorkwamen. Neoplasmata zag men meer in de semaglutidegroep dan in de placebogroep (9% versus 5%). Hoewel dit verschil vooral veroorzaakt werd door goedaardige neoplasmata en een toevallsbevinding zou kunnen zijn, moet deze vaststelling toch aanzetten tot verder onderzoek om de veiligheid op lange termijn van deze geneesmiddelen te bepalen. In het verleden werden eveneens zeldzame, maar ongewenste effecten beschreven bij het gebruik van subcutaan toegediend semaglutide (9,10), wat tot voorzichtigheid moest aanmanen. De generaliseerbaarheid van de resultaten van de OASIS 1-studie wordt wellicht beperkt door het kleine aantal deelnemers (n=667) en de uitgebreide exclusiecriteria, waaronder zelfgerapporteerde gewichtsveranderingen van meer dan 5 kg in de afgelopen 90 dagen, eerdere of geplande chirurgie voor gewichtsverlies, HbA1c van 6,5% of hoger en een voorgeschiedenis van type 1- of type 2-diabetes. Bovendien hadden slechts 54 van de 667 deelnemers een BMI tussen 27 en 30, waardoor we de resultaten niet kunnen extrapoleren naar alle personen met overgewicht. Het grootste vraagteken blijft echter staan achter de effecten van oraal semaglutide op lange termijn. In de STEP-4 trial stelde men immers vast dat na stopzetting van subcutaan semaglutide het gewicht opnieuw sterk toenam ondanks voortzetting van dieet- en bewegingsinterventies (11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese richtlijnen adviseren om bij patiënten met overgewicht en obesitas in eerste instantie in te zetten op leefstijlinterventies. Wanneer dit onvoldoende resultaat oplevert, kan bij patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² of een BMI ≥ 27 kg/m² met een obesitasgerelateerde aandoeningen (zoals hypertensie, type 2-diabetes, slaapapneu) een farmacotherapeutische interventie aanvullend opgestart worden (12-15). Merk hierbij op dat in onze zorgcontext zowel oraal als subcutaan semaglutide alleen terugbetaald wordt bij personen met type 2-diabetes.

Besluit van Minerva

Deze triple geblindeerde RCT van zeer goede methodologische kwaliteit toont aan dat het gebruik van eenmaal daags oraal semaglutide 50 mg bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder type 2-diabetes leidt tot een significant grotere afname van het lichaamsgewicht vergeleken met placebo na 68 weken behandeling. Het is echter nog onduidelijk wat de effecten zijn op lange termijn, zowel wat de duurzaamheid van het gewichtsverlies als de veiligheid van de medicatie betreft.

Referenties zie website