

Werkzaamheid en veiligheid van liraglutide voor patiënten met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde

Referentie

Mok J, Adeleke MO, Brown A, et al. Safety and efficacy of liraglutide, 3.0 mg, once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery: the BARI-OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2023;158:1003-11.
DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2930

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is na 24 weken het effect op gewichtsreductie van 3 mg liraglutide per dag in vergelijking met placebo bij personen met onvoldoende gewichtsverlies en een suboptimale glucagon-like peptide 1 (GLP-1)-respons na bariatrische heelkunde?

Achtergrond

De doeltreffendheid van bariatrische heelkunde (maagverkleining of gastric bypass) voor de behandeling van ernstige obesitas (BMI >40 kg/m² of >35 kg/m² met comorbiditeit) is aangetoond zowel op het vlak van gewichtsreductie als comorbiditeit (1-3). Er bestaat echter een grote individuele variabiliteit in de uiteindelijk bereikte gewichtsreductie. Een observationele studie toonde aan dat 1 op 4 geopereerde patiënten minder dan 20% gewichtsreductie bereikte 5 jaar na een gastric bypass (4). Personen met weinig gewichtsverlies na bariatrische heelkunde blijken meer eetlust te hebben, wat in verband staat met een lagere concentratie circulerend glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (5). Daarom zou een behandeling met GLP-1-analogen voordelig kunnen zijn bij personen met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde. In kleine niet-gerandomiseerde studies zag men met GLP-1-analogen gewichtsverlies bij patiënten met onvoldoende gewichtsreductie na bariatrische chirurgie (6). Deze vaststelling is verder onderzocht in een recente dubbelblinde RCT (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen met onvoldoende gewichtsverlies minstens 12 maanden na bariatrische heelkunde (maagverkleining of gastric bypass), gedefinieerd als ≤20% daling in lichaamsgewicht sinds de operatiedag, alsook met onvoldoende glucagon-like peptide 1 (GLP-1) respons, gedefinieerd als een minstens tweemaal kleinere toename van GLP-1 dan normaal 30 minuten na het nuttigen van een maaltijd van 500kcal in nuchtere toestand
- exclusiecriteria: type 1-diabetes, ernstige psychiatrische ziekte (voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of ernstige depressie), ernstige lever-, nier-, of cardiovasculaire ziekte, inflammatoire darmziekte, voorgeschiedenis van pancreatitis, gastroparese, gelijktijdig gebruik van dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4)-inhibitoren, GLP-1-analogen, insuline of andere medicatie die het gewicht kan beïnvloeden, zwangerschap, borstvoeding
- uiteindelijke inclusie van 70 personen met een gemiddelde leeftijd van 47,6 (SD 10,7) jaar; 74% vrouwen; 90% van de deelnemers had een BMI ≥35 kg/m² en 13% had type2-diabetes.

Onderzoekopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- interventiegroep (n=35): dagelijks subcutane injectie met liraglutide via pen; te starten aan een dosis van 0,6 mg, wekelijks met 0,6 mg te verhogen tot een maximale dagdosis van 3,0 mg of een maximaal verdragen dagdosis na 4 weken
- placebogroep (n=35): dagelijks subcutane injectie met zoutoplossing via pen met hetzelfde titratieschema
- in beide groepen kreeg men hetzelfde dieet-en leefstijladvies op week 0, 2, 4, 8 en 17: dagelijkse energie-inname verminderen met 500 kcal en minstens 150 minuten per week matig tot intensieve activiteiten uitvoeren
- totale duur van de behandeling: 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in gemiddeld percentage gewichtsverlies ($100 \times \frac{(\text{gewicht bij de start} - \text{gewicht na 6 maanden})}{\text{gewicht baseline}}$) na 6 maanden, gecorrigeerd voor gewicht bij aanvang, soort heelkundige ingreep, aanwezigheid van diabetes
- secundaire uitkomstmaten: aantal deelnemers met minstens 5% gewichtsverlies; verandering in kilogram lichaamsgewicht, vetmassa, spiermassa en botdensiteit; metabole parameters zoals nuchtere glycemie, HbA1c, nuchtere insuline, lipiden (totale cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol, totale triglyceriden), C-reactief proteïne (CRP); fysiek functioneren; levenskwaliteit; ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: hoger percentage gewichtsverlies in de interventie-versus de controlegroep: gemiddeld -8,82% (SD 4,94) versus -0,54% (SD 3,32) met $p < 0,001$; of een gecorrigeerd gemiddeld verschil van -8,03% met 95% BI van -10,39% tot -5,66% en $p < 0,001$
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - 71,9% van de liraglutidegroep versus 8,8% van de placebogroep bereikte 5% of meer gewichtsverlies
 - het gemiddeld gewichtsverlies in de liraglutidegroep bedroeg -9,5 kg versus -0,4 kg in de placebogroep; gecorrigeerd gemiddeld verschil van -9,2 kg met 95% BI van -11,5 kg tot -6,9 kg; zowel vetmassa als spiermassa waren statistisch significant afgenomen in de liraglutide- versus de placebogroep zonder verschil in botdensiteit
 - statistisch significante afname van glycemie, HbA1c, bloeddruk, cholesterol en HDL-cholesterol, maar niet van CRP, LDL-cholesterol en triglyceriden
 - meer ongewenste effecten in de liraglutide- (80%) versus de placebogroep (57%), voornamelijk gastro-intestinale klachten; geen melding van ernstige ongewenste effecten zoals acute cholecystitis of pancreatitis of behandelingsgerelateerde overlijdens.

Besluit van de auteurs

Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van 3,0 mg liraglutide per dag voor gewichtsmanagement bij patiënten met onvoldoende gewichtsverlies en suboptimale GLP-1 respons na bariatrische heelkunde.

Financiering van de studie

Sponsoring door Sir Jules Thorn Charitable Trust en een Research Professorship award, het National Institute for Health and Care Research, en het University College London Hospitals Biomedical Research Centre; liraglutide en placebo werden ter beschikking gesteld door Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

Minstens 3 auteurs geven aan giften en subsidies te krijgen van Novo Nordisk, naast andere geldelijke vergoedingen van andere niet betrokken farmaceutische bedrijven en overheidsinstellingen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie is correct uitgevoerd. De steekproefgrootte was berekend om met een power van 90% een verschil van 5% in gewichtsverlies tussen 3 mg liraglutide en placebo aan te tonen. Als referentie voor dit verschil gebruikte men een eerdere RCT (8). Met een inclusie van 70 patiënten werd aan de vooropgestelde steekproefgrootte voldaan, zowel in de intention-to-treat- als in de per protocol-analyse. Beide analyses leverden ongeveer dezelfde resultaten voor de primaire uitkomstmaat op. De beperkte studie-uitval had dus geen invloed op de resultaten. De keuze voor een continue primaire uitkomstmaat verklaart het kleine aantal deelnemers dat nodig was om een verschil aan te tonen. Het aantal fysieke (geblindeerde) gegevens op het einde van de studie was beperkt door interferentie met de covid-19-pandemierestricties. Zo kon bij 7 deelnemers het gewicht op het einde van de studie niet gemeten worden door een onafhankelijk beoordelaar. De sensitiviteitsanalyse die de zelf gerapporteerde gewichtswaarden meenam ter vervanging de gemiste eindmetingen, wijzigde de primaire uitkomst niet.

Beoordeling van de resultaten

De deelnemers waren een selecte groep patiënten die na bariatrische heelkunde minder dan 20% gewichtsverlies bereikt hadden en vooral ook een onvoldoende GLP-1 respons postprandiaal vertoonden. Deze GLP-1 bepaling is zeker geen standaard klinische praktijk en verder onderzoek naar de implementeerbaarheid van deze test is aangewezen alvorens we de bevindingen van deze studie kunnen extrapoleren. Stel dat we als startcriterium alleen onvoldoende gewichtsverlies zonder GLP-1 respons zouden hanteren, mogen we ons waarschijnlijk aan minder gewichtsverlies verwachten. Patiënten met voldoende GLP-1 respons zullen immers minder baat van liraglutide ondervinden. De bereikte gewichtsreductie van -8,03% met liraglutide is opvallend hoger dan in andere studies bij niet-geopereerde obese patiënten. In een systematische review kwam men uit op een gemiddelde gewichtsreductie van -4,8% (9). Eén van de geïncludeerde studies in deze systematische review werd trouwens ook besproken in *Minerva* (10,11). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de GLP-1-respons ook bij niet-geopereerde obese patiënten bepalend is voor het effect van liraglutide op het gewicht. Maar dat is niet of onvoldoende onderzocht.

De doeltreffendheid van liraglutide in de huidige studie is mogelijk ook te verklaren door een daling van de calorie-inname en/of een toename van fysieke activiteit, gekende levensstijlfactoren met een gunstig effect op gewichtsreductie bij obesitas. Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze leefstijladviezen correct werden opgevolgd in beide onderzoeksgroepen. Mogelijk was het voor de liraglutidegroep wel gemakkelijker om de calorierestrictie vol te houden. In het meetinstrument voor levenskwaliteit stelde men overigens een statistisch significante winst vast in fysiek functioneren versus de controlegroep. Naast gewichtsverlies als continue primaire uitkomstmaat onderzocht men ook het effect op een dichotome secundaire uitkomstmaat, namelijk het aantal deelnemers dat minstens 5% gewichtsreductie realiseerde. In tegenstelling tot de placebogroep bereikte 28,1% en 12,5% van de deelnemers in de liraglutidegroep een gewichtsreductie van respectievelijk $\geq 10\%$ en $\geq 15\%$. Deze resultaten kunnen we als klinisch relevanter beschouwen dan het verschil in gemiddeld gewichtsverlies, zeker binnen de context van een korte opvolgperiode van 24 weken in deze studie. Er kunnen echter geen uitspraken gedaan worden over hoe lang deze medicatie dient ingenomen te worden om dit gunstige effect te bestendigen. De auteurs merken evenwel op dat er nog geen plateau bereikt werd na 24 weken en dat er mogelijks nog extra gewichtsverlies realiseerbaar is met een langere innameperiode. Anderzijds is er niets gekend over het risico op gewichtstoename na het stoppen van de interventie. Hoewel veiligheid een secundaire uitkomstmaat was, kunnen we ons niet uitspreken over ernstige ongewenste effecten door de te korte opvolgperiode en het klein aantal deelnemers. Eerder onderzoek, tevens besproken in *Minerva*, bij niet-geopereerden met obesitas die liraglutide kregen, al dan niet in combinatie met oefentherapie, gedurende een periode van 52 weken leidde tot volgende ongewenste effecten: misselijkheid, diarree, braken, verminderde eetlust, soms ernstige blaascomplicaties, vermoeidheid en hartkloppingen (10,11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De meeste, veelal al wat oudere richtlijnen vertrekken van dieet (caloriereductie) en fysieke inspanningen als primaire aanpak van overgewicht en obesitas (12-14). Er bestaan geen specifieke richtlijnen voor patiënten met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde.

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het dagelijks gebruik van subcutaan 3 mg liraglutide na 24 weken 8% meer gewichtsreductie geeft dan placebo bij patiënten met onvoldoende gewichtsverlies en een suboptimale GLP-1-respons na bariatrische heelkunde. Een bepaling van de GLP-1-respons postprandiaal kan nog niet routinematig uitgevoerd worden waardoor we de resultaten niet kunnen extrapoleren naar de klinische praktijk. Er zijn evenmin gegevens over de aangewezen behandelingsduur, het risico van herval na stopzetting en de ongewenste effecten op langere termijn. Bijkomend onderzoek is dus zeker aangewezen.

Referenties zie website.