

Wat is het effect van interventies voor gewichtsverlies op symptomen en biologische markers van het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)?

Referentie

Scragg J, Hobson A, Willis L, et al. Effect of weight loss interventions on the symptomatic burden and biomarkers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2024;177:1664-74. DOI: 10.7326/M23-3179

Duiding

Beatriz Rodríguez-Viña Polanco, médecin généraliste.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij volwassen vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) het effect van interventies voor gewichtsverlies (wijzigingen in eetgedrag of lichaamsbeweging, medicatie, bariatrische chirurgie of een combinatie hiervan), vergeleken met geen interventie (placebo), standaardinterventies voor PCOS (metformine, orale anticonceptie, standaardaanbevelingen) of laag-intensieve interventies (standaardaanbevelingen zonder extra ondersteuning), op metabole, hormonale en gynaecologische markers van PCOS?

Achtergrond

Het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) komt voor bij 10% tot 13% van de vrouwen (1), van wie minstens 50% kampt met overgewicht of obesitas. Deze vrouwen vertonen doorgaans ongunstigere metabole, hormonale en reproductieve uitkomsten (2). De meest kenmerkende symptomen van PCOS zijn anovulatoire cycli, onregelmatige menstruatiecycli en hyperandrogenisme (1-3). Internationale expertgroepen betrokken bij het opstellen van aanbevelingen beschouwen BMI, kwaliteit van leven en behandeltevredenheid als essentiële markers voor de opvolging van PCOS (2). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op systematische reviews van case-control- of cohortstudies, maar niet op klinische studies (4). Hoewel klinische praktijkrichtlijnen voor deze aandoening in het algemeen gewichtsverlies aanbevelen, boog geen enkele review zich over de verschillende soorten interventies voor gewichtsverlies. Evenmin onderzochten ze een breed scala aan symptomen en klinisch significante markers (2). Zonder specifiek te verwijzen naar volwassenen met de diagnose PCOS, bespraken we in Minerva wel reeds interventies voor gewichtsverlies bij volwassenen zonder diabetes. In een duiding van een review uit 2023 besloot Minerva dat bij volwassenen met een BMI >25, intensieve leefstijlinterventies in de eerste lijn kunnen leiden tot een beperkt maar statistisch significant gewichtsverlies na 1 jaar. Daarnaast bleek uit een Minerva-duiding uit 2022 van een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie van hoge methodologische kwaliteit dat de GLP-1-agonist semaglutide, gecombineerd met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging, resulteerde in een significante gewichtsreductie na 68 weken bij volwassenen met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeiten, evenals bij volwassenen met obesitas zonder diabetes mellitus (5-8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van RCT's.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, Cochrane, Web of Science, geregistreerd tot juni 2024.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - RCT's van interventies voor gewichtsverlies bij volwassenen met de diagnose PCOS
 - leefstijlinterventies bestaande uit dieet of lichaamsbeweging, medicatie, bariatrische chirurgie
 - vergeleken met 'standaardzorg' bestaande uit metformine, hormonale anticonceptie, standaardadvies of advies zonder extra ondersteuning
 - met gegevens waarmee de gewichtsverandering kon worden opgevolgd en rapportering van minstens één symptoom of biologische merker van PCOS
 - ook inclusie van RCT's die laag-intensieve versus hoog-intensieve interventies voor gewichtsverlies vergeleken
- exclusiecriteria:
 - RCT's die interventies gericht op gewichtsverlies met dezelfde intensiteit vergeleken (bijvoorbeeld: diëten die het type macronutriënten met hetzelfde caloriegehalte vergeleken)
- in totaal includeerde men 39 studies (48 vergelijkingen), waarvan 26 studies (29 vergelijkingen) opgenomen zijn in de primaire analyse; de beoordeelde interventies waren voornamelijk gedragsmatige benaderingen (12 vergelijkingen), GLP-1-receptoragonisten (9 vergelijkingen; waaronder liraglutide, exenatide en beinaglutide), evenals andere medicatie voor gewichtsverlies (8 vergelijkingen met orlistat, sibutramine en rimonabant).

Bestudeerde populatie

- vrouwen met de diagnose PCOS
- voor de primaire analyse ging het in totaal om 1 624 gerandomiseerde deelnemers, van wie 1 529 met bruikbare resultaten; voor de secundaire analyses werden 2 696 deelnemers gerandomiseerd, van wie 2 308 personen effectief bijdroegen tot de resultaten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - biologische markers en symptomen van PCOS: insulineresistentie gemeten met HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; $\text{nuchtere proinsuline} \times \text{nuchtere plasmaglucose} / 22,5$) (9); nuchtere insuline; nuchtere plasmaglucose; totaal testosteron; vrije-androgeenindex (FAI) ($\text{totaal testosteron} / \text{SHBG} \times 100$); SHBG (geslachtshormoon bindend globuline); LH, FSH; frequentie van menstruatie; ovulatie; acne; hirsutisme; kwaliteit van leven
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten
- extractie van het gemiddelde verschil tussen de studie groepen met bijbehorende standaardafwijking
- statistische methoden: random-effectsmodellen, **Knapp-Hartung-correctie**, metaregressieanalyse, sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- het gemiddelde verschil (MD) in gewichtsverlies in het voordeel van de interventies was -3,78 kg
- primaire uitkomstmaten:
 - HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance): interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere afname van insulineresistentie (DM van -0,45 met 95% BI van -0,75 tot -0,15; $I^2=24\%$)
 - vrije-androgeenindex (FAI): interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere vermindering van vrije androgenen (DM van -2,03 met 95% BI van -3,0 tot -1,07; $I^2=48\%$)

- frequentie van de menstruatie: interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een toename van de frequentie van de menstruatie (DM van +2,64 met 95% BI van 0,65 tot 4,63; $I^2 = 43\%$)
- nuchtere insuline: interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere afname van -1,28 mIU/l (95% BI van -2,24 tot -0,31)
- vrij testosteron: interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere afname van -0,16 nmol/l (95% BI van -0,26 tot -0,05)
- SHBG nam toe met 7,46 nmol/l (95% BI van 2,26 tot 12,67)
- geen bewijs voor significante veranderingen in nuchtere glykemie, andere geslachtshormonen (FSH, LH, LH/FSH-ratio), hirsutisme en kwaliteit van leven bij PCOS
- onvoldoende gegevens over ovulatie en acne
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen gegevens beschikbaar; de auteurs stellen vast dat ongewenste effecten vaker voorkwamen in de interventiegroepen die medicatie gebruikten (voornamelijk gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, diarree of braken)
- de resultaten met betrekking tot HOMA-IR, nuchtere insuline en FAI hadden een hoog niveau van bewijs; de resultaten met betrekking tot nuchtere glykemie, testosteron, SHBG, LH, FSH en frequentie van de menstruatie hadden een matig niveau van bewijs; de resultaten met betrekking tot de LH/FSH-ratio, hirsutisme en kwaliteit van leven hadden een zeer laag niveau van bewijs.

Besluit van de auteurs

Interventies voor gewichtsverlies zijn geassocieerd met een verbetering van een aantal belangrijke kenmerken van polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) en zouden moeten worden beschouwd als een routinematige behandeloptie voor patiënten met PCOS.

Financiering van de studie

National Institute for Health and Care Research (NIHR), School of Primary Care Health Sciences.

Belangenconflicten van auteurs

Geen gegevens gevonden.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische review werd uitgevoerd volgens een gedegen methodologie, met als doel bias in alle fasen van het proces zoveel mogelijk te beperken. Men hanteerde een uitgebreide zoekstrategie, ontwikkeld door een ervaren bibliothecaris. Hierbij werden studies in verschillende talen en uit verschillende landen meegenomen. Daarnaast werden handmatige zoekacties in databanken uitgevoerd om aanvullende relevante studies te identificeren. De selectie van studies en de extractie van gegevens gebeurde door twee onafhankelijke beoordelaars. Eventuele meningsverschillen werden opgelost via discussie of tussenkomst van een derde beoordelaar. Het gebruik van **Covidence** droeg bij aan de systematiek van het proces. Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de RoB 2-tool. Van de geïncludeerde vergelijkingen vertoonden er 13 een hoog risico van bias, 12 een matig risico en 4 een laag risico. Specifieke informatie over de aard van de bias (zoals uitval of randomisatie) is niet beschikbaar in de hoofdtekst van het artikel, maar wel in de bijlagen, waarvan de toegang helaas beperkt is. Meta-analyses werden uitgevoerd voor de uitkomstmaten waarvoor minstens twee RCT's beschikbaar waren. Er gebeurde een primaire meta-analyse, waarbij interventies van hogere intensiteit werden vergeleken met interventies van lagere intensiteit binnen groepen die dezelfde standaard medicamenteuze behandeling kregen. Daarnaast werd een secundaire meta-analyse uitgevoerd, die rekening hield met variaties in de standaard medicamenteuze behandeling. Men voerde sensitiviteitsanalyses uit waarbij studies met een hoog risico van bias

uitgesloten werden. De onderzoekers beoordeelden de statistische heterogeniteit met de I^2 -test; random-effectsmodellen werden gebruikt bij vaststelling van substantiële heterogeniteit tussen de studies. Ook werden in geval van significante heterogeniteit subgroepanalyses met metaregressies uitgevoerd. De prioritering van de resultaten werd bepaald op basis van de bevragingen bij patiënten en adviseurs. Gedurende het hele reviewproces werden 36 vrouwen met PCOS bevestigd. Hun getuigenissen hielpen om de prioriteiten van de review te bepalen, zoals symptomen gerelateerd aan menstruatie, hirsutisme, kwaliteit van leven en welzijn. Ze benadrukten het gebrek aan informatie over de impact van gewichtsverlies op deze aspecten. De belangrijkste uitkomstmaten volgens de geraadpleegde klinici en patiënten waren insulineresistentie (HOMA-IR), vrije-androgeenindex (FAI) en frequentie van de menstruatie. Het GRADE-systeem werd toegepast om de niveaus van bewijs te definiëren. Er werden funnel plots opgesteld met een analyse van de asymmetrie om mogelijke publicatiebias op te sporen.

Beoordeling van de resultaten

De onderzoeksvraag is duidelijk gedefinieerd en relevant voor de huisartspraktijk. De review had tot doel onzekerheid in de bestaande literatuur op te helderen. Door RCT's te includeren die elk type gewichtsinterventie en hun impact op klinische en biologische merkers bij patiënten met PCOS bestuderen, vult ze eerdere reviews aan.

Hoewel de review een breed scala aan strategieën voor gewichtsverlies samenbrengt, zijn ze niet altijd nuttig voor de clinicus:

- GLP1-analogen (liraglutide, exenatide en beinaglutide) zijn beschikbaar en kunnen door huisartsen worden voorgeschreven, maar vaak in overleg met een specialist of rekening houdend met de specifieke terugbetalingscriteria in België. Semaglutide en tirzepatide zijn niet opgenomen in deze systematische review.
- orlistat is beschikbaar, maar wordt niet terugbetaald.
- de specialiteit op basis van sibutramine (Reductil®) werd op 25 januari 2010 van de Belgische markt gehaald, na een aanbeveling door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- de specialiteit op basis van rimonabant werd eveneens snel van de markt gehaald vanwege neurologische en psychiatrische ongewenste effecten.

De standaardzorg waarmee vergeleken werd is wel extrapoleerbaar.

Artsen en patiënten werden bevestigd om de prioritering en presentatie van de geselecteerde uitkomstmaten te bepalen (zie hoger), wat de klinische relevantie van de conclusies versterkt. Volgens de auteurs is dit de eerste review die een associatie aantoonde tussen interventies voor gewichtsverlies en een verhoogde menstruatiefrequentie, een uitkomst die nauw samenhangt met vruchtbaarheid en een grote impact heeft op het leven van vrouwen (2). De overige resultaten zijn consistent met eerdere studies, behalve voor wat betreft nuchtere glykemie, waarvoor men in deze review geen statistisch significante verandering kon vaststellen. Mogelijk is dit te verklaren door het gebruik van vergelijkende interventies zoals metformine en minder intensieve behandelvormen. De review geeft geen gedetailleerde informatie over de ongewenste effecten of risico's van de onderzochte interventies voor gewichtsverlies. Gedragmatige interventies worden over het algemeen beschouwd als interventies met een laag risicoprofiel, terwijl medicatie en vooral bariatrische chirurgie gepaard gaan met hogere risico's, die zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de potentiële voordelen. Positieve resultaten op verschillende merkers van PCOS wijzen nochtans op een significant klinisch voordeel van deze interventies. Vanwege de variabele definitie van PCOS, hanteerden de auteurs de diagnostische criteria zoals die in elke individuele studie waren beschreven. De belangrijkste beperking die door de auteurs wordt gerapporteerd is dan ook de aanzienlijke klinische heterogeniteit, die niet kon worden weggenomen door de studies te categoriseren op basis van het type interventie. Bij de sensitiviteitsanalyses waarbij studies met een hoog risico van bias werden uitgesloten, bleken de verschillen in HOMA-IR, nuchtere insuline en menstruatiefrequentie niet langer statistisch significant. Dit wijst op minder robuuste resultaten. Hoewel de auteurs van de review pogingen ondernamen om de bronnen van heterogeniteit te identificeren, blijven sommige oorzaken onverklaard. Dat suggereert dat de effecten van de interventie aanzienlijk kunnen variëren, wat de interpretatie bemoeilijkt. Het niveau van bewijs was

alleen hoog voor insulineresistentie, nuchtere insuline en de concentratie van vrije androgenen. Een bijkomende beperking is dat de meeste geïncludeerde studies een looptijd hadden van minder dan zes maanden, waardoor de beoordeling van de langetermijneffecten van interventies voor gewichtsverlies op symptomen van PCOS beperkt blijft. We moeten hiermee dus rekening houden bij de interpretatie van de resultaten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Interventies voor gewichtsverlies vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) (1,3,10). Vrouwen met PCOS lopen een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen, waarbij obesitas een goed gedocumenteerde risicofactor is (11). Het is van groot belang dat gewichtscntrole op een empathische en niet-stigmatiserende wijze wordt benaderd (1). Artsen moeten zich bewust zijn van het risico van gewichtsgelateerde stigmatisering, aangezien vrouwen met PCOS vaker kampen met lichaamsdysmorfie of eetstoornissen (1).

Gewichtsverlies bij vrouwen met PCOS is vaak moeilijk te realiseren en ondersteuning daarbij is doorgaans beperkt. Het aanmoedigen van gewichtsverlies zonder ondersteuning blijkt weinig effectief (2). Leefstijlinterventies, zoals lichaamsbeweging alleen of in combinatie met dieet, lichaamsbeweging en gedragsmatige strategieën, worden aanbevolen voor alle vrouwen met PCOS om de metabole gezondheid te bevorderen, waaronder het verminderen van centrale adipositas en het verbeteren van het lipidenprofiel (1,3). Bij vrouwen met PCOS die kampen met overgewicht of obesitas kan een gewichtsverlies van 5% tot 10% de ernst van symptomen helpen verminderen, zoals onregelmatige menstruatiecycli, acne, hirsutisme, alopecia (1), insulineresistentie en verhoogde testosteronspiegels (2). Er zijn momenteel geen specifieke aanbevelingen voor een bepaald dieet- of oefenprogramma bij PCOS (1). Medicatie tegen obesitas, waaronder liraglutide, semaglutide en orlistat, kan worden overwogen, naast actieve leefstijlinterventies, bij volwassenen met PCOS die kampen met gewichtstoename (1,3). Bariatrische of metabole chirurgie kan eveneens een optie zijn om gewichtsverlies, hypertensie, diabetes (preventie en behandeling), hirsutisme, onregelmatige menstruatiecycli, ovulatie en zwangerschap bij vrouwen met PCOS te verbeteren. PCOS zou mogelijk als indicatie kunnen worden beschouwd voor een verlaagde BMI-drempel bij bariatrische of metabole chirurgie, vergelijkbaar met andere metabole aandoeningen zoals diabetes (1).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat interventies voor gewichtsverlies geassocieerd zijn met een verbetering van symptomen en biologische merkers bij vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Echter, na het uitvoeren van sensitiviteitsanalyses waarbij studies met een hoog risico van bias werden uitgesloten, bleken de verschillen in HOMA-IR, nuchtere insuline en menstruatiefrequentie niet langer statistisch significant.

De vastgestelde methodologische beperkingen, waaronder een aanzienlijk aandeel studies met een hoog of onzeker risico van bias en enkele onverklaarde bronnen van heterogeniteit, suggereren dat de effecten van de bestudeerde interventies sterk kunnen variëren. De meeste geïncludeerde studies hadden bovendien een looptijd van minder dan zes maanden, waardoor het moeilijk is om uitspraken te doen over langetermijneffecten.

Referenties zie website