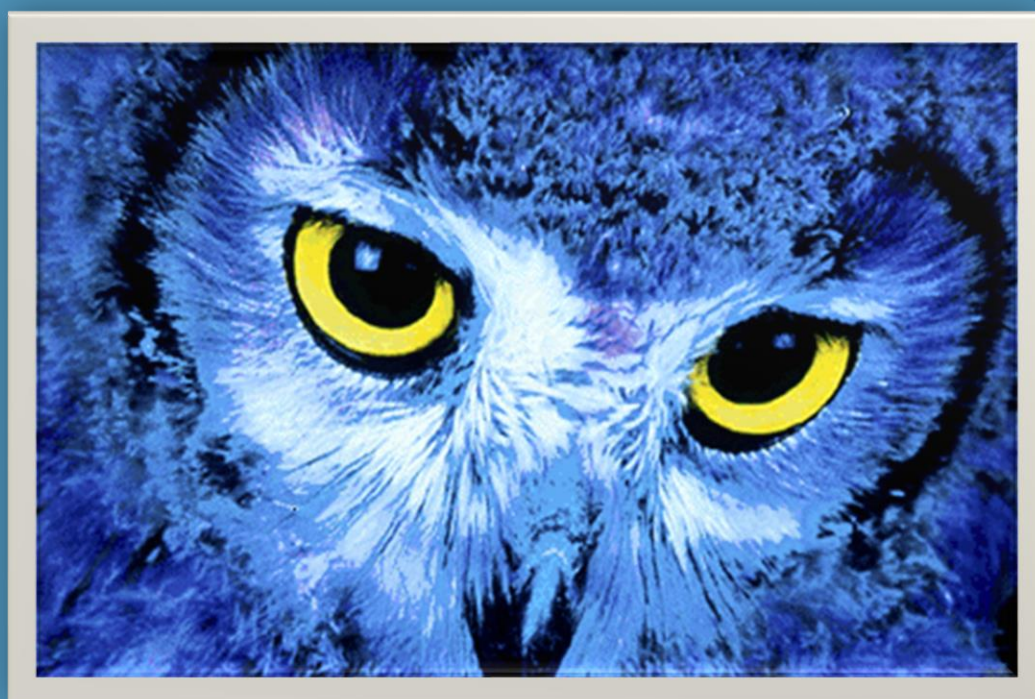


Finns skillnad i effekt på viktnedgång för semaglutid jämfört med liraglutid?



Författare: Iris Dipalo Juretic

ST-läkare i allmänmedicin

Medpro Clinic Åmål VC

Rapport 2024:7

FoUI-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:7

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282783>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Karin Mossberg, docent,
FoU primär och nära vård Fyrbodal
Maria Eriksson, med.dr,
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Fetma och övervikt är ett allvarligt folkhälsoproblem. Denna litteraturstudie jämför effekten av subkutan behandling med semaglutid och liraglutid för viktninskning. En litteratursökning i Pubmed resulterade i sex kliniska randomiserade kontrollerade studier som svarade på frågeställningen. Varje enskild studie visade att semaglutid resulterade i större viktninskning (2 % till 15,8 %) jämfört med liraglutid (2 % till 6,8 %). Värdering av de studier som gjorts och framtida studier av läkemedlets effekt på fler patienter, med vaksamhet på läkemedlets eventuella biverkningar, krävs för att stärka påståendet att semaglutid har bättre effekt än liraglutid. Denna litteraturstudie genomfördes inte systematiskt, så resultaten bör tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

I denna litteraturstudie undersöks om det finns en skillnad i effekten av subkutan semaglutidbehandling jämfört med subkutan liraglutidbehandling för viktninskning. En sökning gjordes i Pubmed och gav sex RCT studier. De visade alla att semaglutid är effektivare när det gäller att minska kroppsvikten. Denna litteraturstudie genomfördes inte systematiskt, så resultaten bör tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Viktninskning, övervikt, fetma, semaglutid, liraglutid

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

Övervikt och fetma är ett tillstånd av överdrivna fettinlagringar (1). Diagnosen övervikt och fetma ställs genom att mäta människors vikt och längd och genom att beräkna Bodymassindex BMI. Efter det kan vårdpersonal göra utredningar och ställa diagnosen fetma. $BMI \geq 25$ tolkas som övervikt. $BMI \geq 30$ tolkas som fetma. Fetma och övervikt är ett allvarligt folkhälsoproblem eftersom det ökar risken för kroniska sjukdomar som hjärt- och kärlsjukdomar, typ 2-diabetes och vissa typer av cancer (2.) För vissa individer kan fetma dessutom vara förknippat med psykiska problem. För samhället medför detta betydande direkta och indirekta kostnader som sätter stor press på hälso- och sjukvården och de sociala resurserna. Idag är mer än 1,3 miljoner vuxna överviktiga i Sverige (3). Övervikt och fetma är också vanligast i den åldersgrupp där kroniska sjukdomar förekommer mest. Sannolikheten för att utveckla kroniska sjukdomar på grund av fetma ökar med en ökning av antalet år med fetma på grund av ackumulering av riskfaktorer och progressiv exponering för dem. Data från Sverige visar att övervikt och fetma ökar i alla grupper och i alla åldrar. Det finns inga tecken på att trenden håller på att mattas av. Förekomsten av övervikt och fetma ökar med åldern även i Sverige, mest i åldern 45–64. I alla åldersgrupper finns det könsskillnader, men också regionala skillnader i förekomsten av övervikt och fetma. Enligt medicinska riktlinjer i Västra Götalandsregion för övervikt ska behandling innefatta kostbehandling, fysisk aktivitet och läkemedelsbehandling. Vid behandling av fetma kan det dessutom innebära bariatrisk kirurgi (4). På senare år har även flera läkemedel undersökts för sina viktminsknings egenskaper. Semaglutid, Ozempic, Wegovy och Rybelsus används för viktminskning och att sänka blodsocker samt minska risken för hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med diabetes typ 2. Semaglutid är en GLP-1-agonist som verkar genom att öka insulinfrisättningen, minska mängden glukagon, fördröja magtömningen och minska aptiten (5). Liraglutid, Victoza och Saxenda används för att behandla typ 2-diabetes och kronisk fetma. Liraglutid är en GLP-1-receptoragonist som ökar insulin och minskar glukagon (6,7). På grund av den dramatiska ökningen av fetma i världen och hälsomässiga konsekvenser av detta är det intressant att studera olika läkemedels behandlingsalternativ och deras effekt på viktnedgång. Det är intressant att studera om det finns en skillnad i viktminskning hos patienter som får läkemedels i form av injektion en gång i veckan som är mindre besvärligt för de jämfört med läkemedels i form av injektion man får varje dag.

Syfte

Syftet med den här litteraturstudien var att undersöka om det finns någon skillnad i effekten av viktnedgångsbehandling med subkutan semaglutid jämfört subkutan liraglutid.

Metod

Den 08 februari 2024 gjordes en sökning på Pubmed med sökorden (((diabetes mellitus) OR (weight loss)) AND (semaglutide)) AND (liraglutide), vilket gav 411 artiklar. Efter begränsning med filter ”clinical trial” återstod 22 träffar. Efter att alla titlar lästs genom och vissa abstracts, bedömdes sex artiklar vara relevanta för frågeställningen. Dessa läkemedel har tidigare främst används i behandling av diabetespatienter varför diabetes är med i söksträngen för att få med studier som ofta fokuserat på diabetes men också undersökt viktminskning som sekundärt utfallsmått.

Resultat

I en amerikansk randomiserad, kontrollerad studie undersökte Rubino DM et al effekter av semaglutid och liraglutid på kroppsvikt (8). I studien deltog 338 personer från 19 olika centra i USA. Studien inkluderade personer äldre än 18 år som uppvisade ett kroppsmasseindex (BMI) på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, eller $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ i kombination med minst en viktrelaterad komorbiditet (kardiovaskulära sjukdomar, dyslipidemi, hypertoni eller obstruktiv sömnapné), exklusive diabetes typ 2, och som tidigare utan framgång hade försökt gå ner i vikt vid flera tillfällen. Deltagarnas medelålder var 49 år, varav majoriteten (78,4 %) var kvinnor. Deltagarna randomiserades till semaglutid, liraglutid eller placebo.

Semaglutidgruppen (n=126) erhöll veckovisa doser av semaglutid, liraglutidgruppen (n=127) mottog dagliga doser av liraglutid. Samtliga grupper fick dessutom rekommendationer om kost och fysisk aktivitet. Studien pågick under 68 veckor. Viktreduktionen med semaglutid var i genomsnitt 15,8 %, att jämföra med 6,8 % för liraglutid, vilket innebär en differens på 9,4 procentenheter i viktminskning (konfidensintervall $-12,0$ till $-6,8$; $P < 0,001$). Sammanfattningsvis visade studien att semaglutid var överlägsen liraglutid när det gäller graden av viktminskning.

I en randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk multicenterstudien syftade O'Neil PM et al till att bedöma effekten och säkerheten hos semaglutid i jämförelse med liraglutid och placebo för viktminskning hos

individer med övervikt (9). Studien utfördes internationellt i åtta nationer vid 71 olika kliniker. Inkluderingskriterierna var vuxna deltagare (≥ 18 år) utan diagnostiserad diabetes och med ett kroppsmasseindex (BMI) på minst 30 kg/m^2 . Samtliga grupper erhöll kost- och motionsrådgivning utöver farmakologisk behandling. Det primära utfallet, mätt som procentuell viktreduktion, fastställdes vid vecka 52. Från och med oktober 2015 till februari 2016 inkluderades 957 deltagare, med mellan 102 och 103 individer per aktiv behandlingsgrupp och 136 i placebogrupper. Semaglutid visade en statistiskt signifikant större genomsnittlig viktnedgång i jämförelse med liraglutid ($-13,8\%$ till $-11,2\%$ jämfört med $-7,8\%$). Denna studie indikerar att semaglutid var överlägsen i jämförelse med liraglutid när det gäller att främja viktnedgång.

En randomiserad klinisk studie jämförde Capehorn MS et al effektiviteten och säkerheten hos den vanligast förskrivna dosen (1.0 mg) av semaglutid med motsvarande dosering av liraglutid (1.2 mg) som används i Europa, med målet att spegla klinisk praxis (10). Studien, en fas 3b-undersökning, inkluderade 577 vuxna med typ 2-diabetes som antingen tilldelades semaglutid administrerat en gång per vecka, eller subkutan liraglutid en gång dagligen. De primära och sekundära utfallsmåtten var förändringar i kroppsvikt från baslinjen till vecka 30. Data visade att den genomsnittliga kroppsvikten (med en utgångsvikt med ett medeltal på $96,9 \text{ kg}$) minskade med $5,8 \text{ kg}$ för semaglutid och med $1,9 \text{ kg}$ för liraglutid, med ett konfidensintervall på $4,57$ till $3,09$ och en p-värde mindre än $0,0001$. Denna studie visade alltså att semaglutid ledde till en större viktminskning jämfört med liraglutid.

En japansk studie undersökte Iijima T et al effekten av att byta från liraglutid till semaglutid på viktminskning hos patienter med typ 2-diabetes (11). Denna prospektiva, randomiserade, kontrollerade studie genomfördes från september 2020 till mars 2022. Inkluderingskriterierna var vuxna deltagare (≥ 20 år) med ett kroppsmasseindex (BMI) $26-34 \text{ kg/m}^2$. Sextio patienterna hade tidigare behandlats med liraglutid under en tidsperiod om $15,2 \pm 5,2$ månader och hade under denna tid inte rapporterat någon signifikant viktändring - $0,2 \text{ kg}$ (12). I studien av Iijima T et al tilldelades patienter därefter behandling med semaglutid. Studien påbörjades med 15 deltagare som erhöll semaglutid. Primärt utfallsmått var förändring i kroppsvikt från baslinjen till vecka 26. Patienterna minskade i snitt $2,6 \text{ kg}$ med semaglutid ($p = 0,0153$). Studien indikerar att semaglutid bidrar till en betydande viktreduktion jämfört med liraglutid.

I en dubbelblindad, randomiserad kontrollerad multicenterstudie inkluderade Lingvay I et al patienter äldre än 18 år, som uppvisade ett kroppsmasseindex (BMI) mellan $25 - 40 \text{ kg/m}^2$ med diagnostiserade typ 2-diabetes som var under behandling med kost och motion (13). Med eller

utan tillägg av metformin. Studiens syfte var att fastställa läkemedlets effekt på kroppsvikt. De deltagande patienterna randomiserades för att motta en daglig dos av semaglutid eller liraglutid i 4 olika doser som var anpassade efter patientens behov, det fanns också en grupp som fick placeboalternativ. Sammanlagt 705 deltagare med ett kroppsmasseindex (BMI) mellan 25,0 och 40,0 kg/m² inkluderades, och alla exponerades för de testade preparaten under 26 veckor. Den initiala genomsnittsvikten vid starten av studien var 93,4 kg. Vid veckans slut 26 observerades en variation i viktnedgång för semaglutid från 2,8 kg till 8,2 kg, medan för liraglutid varierade viktnedgången från 1,5 kg till 3,7 kg. Viktförändringen var signifikant för varje jämförbar dos av semaglutid mot liraglutid ($P < 0,0003$ för alla jämförelser). Vid vecka 26 hade 22–76 % av deltagarna som behandlades med semaglutid uppnått en viktminskning på minst 5 %, jämfört med 16–42 % för de som behandlades med liraglutid. En viktminskning på 10 % observerades hos 5–38 % av deltagarna i semaglutidgruppen och hos 0–8 % av deltagarna som fick liraglutid, där resultaten varierade beroende på dos. Patienterna fick i en av fyra doser som var adekvat anpassade till dem. Sådan behandling med semaglutid dosberoende resulterade i en betydligt större viktminskning jämfört med liraglutid. Vid behandling med semaglutid var viktminskningen 8,2 kg, medan behandling med liraglutid 3,7 kg. Slutsatsen från denna studie var att semaglutid bidrog till en betydande och dosberoende större viktminskning jämfört med liraglutid.

I en dansk studie utforskade Overgaard RV et al effekten på viktreduktion vid övergång från liraglutid till semaglutid hos patienter med typ 2-diabetes (14). Det var en kontrollerad, randomiserad klinisk studie. Studiens huvudsyfte var att evaluera effekten av att byta från liraglutid till semaglutid med hjälp av exponerings-responsmodeller. Totalt inkluderades 705 deltagare med en medelålder av 56,7 år, varav en majoritet på 54 % var män och det genomsnittliga kroppsmasseindexet (BMI) var 32,8 kg/m². Studien pågick 52 veckor. Under studieperioden erhöll deltagarna liraglutid under de första 26 veckorna, varefter de övergick till semaglutid på den sista dagen i liraglutidbehandlingen och fortsatte med semaglutidbehandlingen i 26 veckor. Viktnedgång under period med liraglutid var -2 till -2,5 %. Den genomsnittliga kroppsvikten vid baslinjen var 95 kg och visade en minskning på -2% till -4% på slutet av perioden med semaglutid. Resultaten från denna studie indikerar att behandling med semaglutid leder till en signifikant viktminskning jämfört med liraglutid.

Diskussion

Eftersom övervikt och fetma är ett växande folkhälsoproblem dyker det upp olika läkemedel på marknaden som garanterar viktminskning, varför syftet med denna litteraturöversikt var att undersöka om det finns en skillnad i effekten av fetmabehandling hos patienter som behandlas med semaglutid jämfört med de behandlade med liraglutid. Resultaten visar att semaglutid ger en statistiskt signifikant större viktminskning jämfört med liraglutid. Viktminskningen för semaglutid i studierna varierade från 2 % till 15,8 %, medan för liraglutid varierade från 2 % till 6,8 %. Gemensamt för dessa studier är att de alla var randomiserade och att deltagarna fick kost- och träningsråd utöver farmakologisk behandling. De beställdes också direkt från läkemedelsföretag Novo Nordisk eller så var deras skapare förknippade med företaget med samma namn.

Utfallsmåttet tid av de inkluderade studierna varierade mellan minst 26 veckor till som mest 68 veckor. Studien av Rubino DM et al varade i 68 veckor, studien av O'Neil PM et al. och Overgaard RV et al varade i 52 veckor, studien av Capehorn MS et al i 30 veckor, medan studien av Iijima T et al och studien av Lingvay I et al varade båda i 26 veckor. Studierna av Rubino DM et al och O'Neil PM et al. påvisar en statistiskt signifikant skillnad i viktminskning hos personer som får semaglutid och liraglutid, och detta under den ovan nämnda tidsperioden om 68 respektive 52 veckor (8,9). Rubino et al. påvisar större skillnad i viktminskning hos personer som behandlades med semaglutid 15,8% och för liraglutid 6,8% (8). De studierna som genomförts av Iijima T et al och Lingvay I et al visar en statistiskt signifikant skillnad i viktminskning hos personer som får semaglutid respektive liraglutid under period om 26 veckor (11,13). Lingvay I et al rapporterat en större skillnad i viktminskning hos personer som behandlades med semaglutid (8,2 kg) jämfört liraglutid (3,7 kg) (13).

Komorbidity rapporterades på olika sätt. I en studie utförd av Rubino et al med minst en samsjuklighet men utan diabetes (8). Semaglutid hade en högre effekt på viktminskning 15,8 % jämfört med liraglutid 6,8 %. I en studie utförd av O'Neil PM et al som inkluderade kriterier för var utan komorbidity och diabetes, fanns det också en större effekt på att sänka vikten hos personer som behandlades med semaglutid 11,2 - 13,8 jämfört med behandling med liraglutid 7,8 % (9). Man kan spekulera i att en bättre viktsänkande effekt uppnåddes hos personer med minst en samsjuklighet.

Alla sex studier innehöll kost- och motionsråd men kaloriintaget, träningsråd och patienternas följsamhet specificerades inte. Det är okänt om patienterna följde råden, och därför är det oklart om striktare kontroll av dessa faktorer skulle ha påverkat viktminskningen med semaglutid eller liraglutid. Eftersom man inte vet hur mycket viktnedgång en har påverkats

av kost-och motionsråd kan detta ha påverkat resultaten i studierna i både positiv och negativ riktning. Studier genomförde dubbelblinda randomiserade multicenterstudier (9,13). En av de största fördelarna med randomiserad dubbelblind klinisk studie är resultatens tillförlitlighet och objektivitet och för att eliminera bias i bedömning av läkemedelseffekt och tolkning av resultat. Randomiserade kliniska studier genomförs ofta i form av multicenter dubbelblinda prövningar, vilket innebär att det samtidigt bedrivs likvärdig forskning på olika kliniska centra runt om i världen. De studier som inkluderades i denna litteraturstudie skiljer sig inte åt i resultat, oavsett studiemetod.

I fem studier med ett stort antal deltagare från 338 - 905 deltagare (8,9,10,13,14). Studiens styrka ligger i antalet deltagare. Sådana studier med ett större antal deltagare kan anses vara mer relevanta och ge mer tillförlitliga resultat än de med ett mindre antal deltagare, som den japanska studien (11). Den japanska studien hade 15 deltagare och detta skulle vara dess svaghet, kanske skulle den statistiska skillnaden vara större till förmån för semaglutid, men man kan inte heller utesluta att det tvärtom kan vara till förmån för liraglutid.

Genom att jämföra studier (8,9,10,13) där semaglutid och liraglutid administrerades samtidigt jämfört med studier (11,4) där patienterna först behandlades med liraglutid och sedan bytte till semaglutid, ser vi att bättre resultat uppnåddes i fyra studier där semaglutid och liraglutid gavs samtidigt. Det finns ingen information om fortsättningen av uppföljningen efter studiens slut. Därför kan vi inte med säkerhet säga vad läkemedels långsiktiga effekt är på vikten och att det finns ett fenomen med jojo-effekt. Det är viktigt att notera att alla studier beställdes direkt från läkemedelsföretaget Novo Nordisk eller att dess författare var associerade med företaget med samma namn, vilket kan ge upphov till tvivel om uppgifternas bias och riktighet.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie visar att det finns större effekt för att minska i vikt med semaglutid jämfört med liraglutid hos patienter både med och utan typ 2 diabetes. Studierna inkluderade har hög signifikans och många deltagare men litteraturstudien genomfördes inte systematiskt så resultaten får tolkas med försiktighet. Ytterligare forskning krävs för att fastställa de säkraste och effektivaste läkemedlen för viktminskning.

Referenser

1. WHO- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [åtkomst 20240322]
2. Eurostat- [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight and obesity -BMI](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI) [åtkomst 20240207]
3. Folkhälsomyndigheten- [https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/](https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma/) [åtkomst 20230529]
4. Västra Götalandsregion Riktlinjer- <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarewebben/vardriktlinjer/Beslutstod-overvikt-och-fetma/>
5. Drugs.com- <https://www.drugs.com/semaglutide.html>
6. Drugs.com- <https://www.drugs.com/monograph/liraglutide.html>
7. American Society of Health- System Pharmacists- <https://www.ashp.org/>
8. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.
9. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122305.
10. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020 Apr;46(2):100-109. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31539622.

11. Iijima T, Shibuya M, Ito Y, Terauchi Y. Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2023 Jun;14(6):774 - 781. doi: 10. 1111/jdi.1 4000. Epub 2023 Mar 5. Erratum in: *J Diabetes Investig.* 2023 Dec;14(12):1423-1424. PMID: 36871272; PMCID: PMC10204181.PDF
12. Ito D, Iuchi T, Kurihara S, et al. Efficacy and clinical characteristics of liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2015; 7: 694–699
13. Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, Rose L, Hansen T, Zacho J, Pieber TR. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care.* 2018 Sep;41(9):1926-1937. doi: 10.2337/dc17-2381. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30026333.PDF
14. Overgaard RV, Lindberg SØ, Thielke D. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jan;21(1):43-51. doi: 10.1111/dom.13479. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30047216; PMCID: PMC6585654. PDF



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal