

2025-05-12

Viktuppgång vid utsättning av GLP-1-läkemedel - en kartläggande litteraturstudie

Författare: Stefan Droguet, ST-läkare
Capio Vårdcentral Axess

Rapport: 284472 (rapportnr FoU i VGR), 2025

Litteraturstudie 2025

FoU i VGR: LÄNK www.researchweb.org/is/vgr/project/284472

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Hálfván Pétursson, FoU-ledare, Universitetslektor, Specialist i allmänmedicin
Västra Götalandsregionen, FoU primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän,
Göteborgs universitet, Avd. för samhällsmedicin och folkhälsa

Studierektor:

Francisco Hernandez Masmela, Specialist i allmänmedicin/ST-studierektor

Sammanfattning

Bakgrund

Obesitas är ett växande globalt hälsoproblem med ökad risk för flera sjukdomar. Tillståndet, definierat som BMI ≥ 30 kg/m², har ökat kraftigt tillsammans med en alltmer stillasittande livsstil och ohälsosamma kostvanor. Viktnedgång om 5-10 % av kroppsvikten kan förbättra riskmarkörer men försvåras av fysiologiska adaptationer såsom minskad ämnesomsättning och ökad aptit. GLP-1-läkemedel har tack vare sin effektivitet och kardiovaskulära fördelar blivit centrala delar av behandlingen mot obesitas. Samtidigt med läkemedlens ökade förskrivning saknas vetenskapligt underlag som krävs för att svara på frågor som rör till exempel långtidseffekter. Studier pekar på betydande viktuppgång vid utsättning av läkemedelsbehandlingen; något som av läkemedelsföretagen tolkats som ett underlag för fortsatt behandling.

Syfte/frågeställning

Denna litteraturöversikt syftar till att kartlägga aktuell forskning som berör viktuppgång efter utsättning av GLP-1-receptoranaloger samt storleken på viktåterhämtningen som ses efter avslutad läkemedelsbehandling.

Metod

Studien är utformad som en kartläggande litteraturöversikt enligt Arksey O'Malley där litteratursökningen genomfördes i PubMed och Embase.

Resultat

Totalt sju studier inkluderades i denna scoping review; varav fem RCT-studier, en retrospektiv kohortstudie och en observationsstudie. RCT-studierna visade att upp till två tredjedelar av den förlorade vikten kan återfås under uppföljningstiden samtidigt som övriga studier pekade på att lågkolhydratkost eller fortsatt metforminbehandling skulle kunna ha potential att minska viktuppgången till mellan 15 och 33 %.

Konklusion

RCT-studier vid behandling av obesitas visar att upp till två tredjedelar av viktneidgången återhämtas inom ett år efter utsättning av behandling. Två studier med metodologiska brister och begränsad generaliserbarhet indikerar att lågkolhydratkost eller fortsatt metforminbehandling skulle kunna minska viktuppgång.

Nyckelord

obesitas, glp-1-läkemedel, utsättning, viktuppgång, semaglutid, tirzepatid

Bakgrund

Obesitas utgör, i och med en ökad prevalens, ett växande problem för sjukvården och har associerats med en ökad risk för såväl hjärt-kärlsjukdom, diabetes typ 2 och olika typer av cancer (1). Ett body mass index (BMI) över eller lika med 30 kg/m² brukar anges som definition av obesitas hos vuxna (2). Sedan 1975 har den globala prevalensen av obesitas tredubblats (3) och mer än hälften av alla vuxna i de flesta europeiska länder är idag överviktiga (1). Bakom denna lavinartade prevalensökning har bland annat minskad fysisk aktivitet och ohälsosamma kostvanor pekats ut (1). Senare forskning kring tillståndet har dock kommit att rikta fokus mot andra katalysatorer i form av till exempel samspelet mellan genetik och epigenetik, sociala miljöfaktorer likaväl som tarmfloras roll i utvecklingen av obesitas (4). I ljuset av dessa rön har också bilden av obesitas som ett komplext och multifaktoriellt tillstånd kommit att cementeras.

Viktnedgång och bibehållen vikt har visats kunna minska eller till och med förhindra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och utvecklingen av komorbiditet kopplat till obesitas (5). Viktnedgång så måttlig som 5-10 % av utgångsvikt har visats leda till en förbättring i flera väletablerade riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom; däribland incidensen av typ 2 diabetes (6). Trots att effektiviteten av livsstils- och beteendebaserad intervention för att gå ner i vikt är välstuderad i både kliniska prövningar och primärvård (7) har bibehållen vikttnedgång utkristalliserat sig som en utmaning för såväl patienter som modern obesitasvård (6). Ungefär en tredjedel av den initiala vikttnedgången går förlorad under det första året efter avslutad behandling och, inte sällan, fortsätter utvecklingen i samma riktning (6). Viktnedgång har visats leda till en varaktig minskning i basal ämnesomsättning vilket är en av flera kompensatoriska biologiska mekanismer som motverkar bibehållandet av viktminskningen (8). Ökat energiintag efter vikttnedgång medieras också via en ökad frisättning av aptitstimulerande hormoner som bland annat påverkar hjärnans belöningssystem (9,10). Det finns även studier som pekar på att vikttnedgång inte bara har en aptitstimulerande effekt men också leder till en ökad preferens för energität föda (11).

I nyare behandlingsriktlinjer för medicinsk behandling av obesitas kan man se en trend mot multimodala behandlingsstrategier där livsstilsförändring utgör en hörnsten i behandlingen i kombination med bariatrisk kirurgi eller läkemedel (7). Introduktionen av

GLP-1-receptoranaloger har på kort tid kommit att förändra det farmakologiska behandlingslandskapet för obesitas; framförallt med avseende på effektivitet och kardiovaskulär riskreduktion (2). Gemensamt för dessa läkemedel är att de först utvecklades i syfte att behandla diabetes och verkar genom att härma effekten av kroppseget GLP-1, ett så kallat inkretinhormon som frisätts från tarmarna som svar på födointag (12). GLP-1 reglerar blodsockernivåer genom att stimulera frisättningen av insulin, undertrycker frisättningen av glukagon (vilket höjer blodsockernivåerna) och minskar magsäckstömningen vilket leder till en ökad mättnadskänsla och minskad aptit (12). Utvecklingen av denna nya läkemedelsgrupp kan sägas ha tagit avstamp i forskningen kring marulkartade fiskar och det som ledde fram till upptäckten av GLP-1 fragmentet 1983 (12). På detta följde under tidigt 90-tal isoleringen av exendin-4, en peptid deriverad från gilaödlans gift (12). Den senare upptäckten markerade en märkeshändelse i och med att GLP-1 bryts ner i blodbanan på mindre än en minut men där exentid-4, som strukturellt påminner om humant GLP-1, har en livslängd på väl över två timmar (12). I förlängningen ledde dessa forskningsframsteg, trots initial avsaknad av uppmärksamhet och finansiering, fram till utvecklingen av mer potenta och långverkande analoger såsom danska Novo Nordisks liraglutide och semaglutide. Det senare av de två kom att nå försäljningsframgångar om 12 miljarder dollar redan 2022 (12); en försäljningssiffra som troligtvis kan sägas ha blivit högst inaktuell sedan dess.

Med dessa nyare behandlingar är viktnedgång om 10-17 procent av kroppsvikten inte ovanlig vilket kan ställas i relation mot äldre farmakologiska obesitasbehandlingars mer blygsamma 4 % (2). Med läkemedlens ökade förskrivning har dock också kommit en växande oro för oönskade effekter av behandlingarna; däribland rapporter om minskad muskelmassa, potentiella negativa effekter på benhälsa och eventuella kopplingar till ökad suicidalitet (13–15). Den stadigt ökade populariteten har också väckt frågor kring behandlingars kostnadseffektivitet och behandlingsriktlinjers applicerbarhet på äldre och sköra patienter (16–18). Randomiserade kliniska studier gjorda av läkemedelsföretagen själva som led i att beviljas marknadsgodkännande har visat att utsättningen av läkemedlen är kopplat till viktuppgång och har använts som ett argument för fortsatt förskrivning (19–21). Efter en framgångsrik viktbehandling överväger många patienter att sluta med läkemedlen; kanske på grund av ekonomiska skäl eller en önskan om att fortsätta med livsstilsåtgärder. Denna studie syftar till att kartlägga vad patienter och förskrivare kan förvänta sig för viktuppgång i samband med läkemedelsutsättning.

Syfte/frågeställning

Denna litteraturoversikt syftar till att kartlägga aktuell forskning som berör viktuppgång efter utsättning av GLP-1-receptoragonister eller GIP- och GLP-1-receptoragonisten tirzepatid.

Sekundära forskningsfrågor:

- Vilka faktorer har betydelse för viktuppgångens storlek och omfattning?
- Vilka strategier finns för att minimera eller parera viktuppgång i samband med läkemedelsutsättning?

Metod

Studiedesign

Denna studie skrevs som en litteraturoversikt (s k scoping review) enligt det metodologiska ramverk som presenterades av Arksey och O'Malley (22). Ramverket presenterar en metod för kartläggning av ett forskningsfält enligt nedanstående femstegsprocess:

1. Forskningsfrågan identifieras och formuleras med syfte att fånga bredden av det som ska undersökas
2. Relevanta studier identifieras med hjälp av en bred och strukturerad sökstrategi
3. Val av ingående studier i litteraturoversikten görs medels tillämpning av inklusions- och exklusionskriterier
4. Data från inkluderade studier extraheras och organiseras för att skapa en överblick av forskningsfältet
5. Slutligen sammanställs, summeras och rapporteras resultat och framtida forskningsbehov

Identifiering av forskningsfråga

Forskningsfrågan identifierades med hjälp av ett PIO-ramverk, d v s en form av modifierad PICO-modell.

(P)atient: individer behandlade för övervikt eller obesitas med hjälp av GLP-1-receptoragonister eller GIP- och GLP-1-receptoragonisten tirzepatid

(I)ntervention: utsättning av den farmakologiska behandlingen

(O)utcome: viktuppgång efter avslutad behandling

Studieurval

Inklusionskriterier:

- Vetenskapliga kliniska studier som inkluderade data om viktförändring efter avslutad behandling med GLP-1-receptoragonister eller tirzepatid

Exklusionskriterier:

- Studier med farmakokinetiska/farmakodynamiska modeller som beskriver viktförändringskurvor vid in- respektive utsättning av läkemedel
- Case rapporter respektive single-center case serier som rapporterar vikt efter utsättning av läkemedel
- Post-hoc analyser och conference abstracts av tidigare inkluderade artiklar
- Djurstudier
- Reviewartiklar
- Studier som undersöker GLP-1 analoger som inte är godkända för behandling av övervikt eller obesitas i Sverige
- Artiklar ej tillgängliga på engelska via VGR biblioteket

Datainsamling och analys

Litteratursökningen gjordes den 2025-02-03 i databaserna PubMed och Embase. Söksträngen arbetades fram med upprepade pilotsökningar och kodstöd av ChatGPT. Följande söksträng användes i PubMed:

- ("weight"[All Fields]) AND ("GLP"[All Fields] OR "semaglutide"[All Fields] OR "liraglutid"[All Fields] OR "tirzepatide"[All Fields]) AND ("discontinuation"[All Fields] OR "withdrawal"[All Fields] OR "continued treatment"[All Fields])

Efter modifikation av söksträngen till Embase databasen söktes Embase databasen med söksträngen:

- (weight change.mp. OR weight gain.mp. OR body weight.mp. OR weight.ab,ti) AND (GLP-1 receptor agonist.mp. OR semaglutide.ab,ti OR liraglutid.ab,ti OR tirzepatide.ab,ti) AND (discontinuation.mp. OR treatment withdrawal.mp. OR continued treatment.mp. OR discontinuation.ab,ti OR withdrawal.ab,ti OR continued treatment.ab,ti)

Etiska överväganden

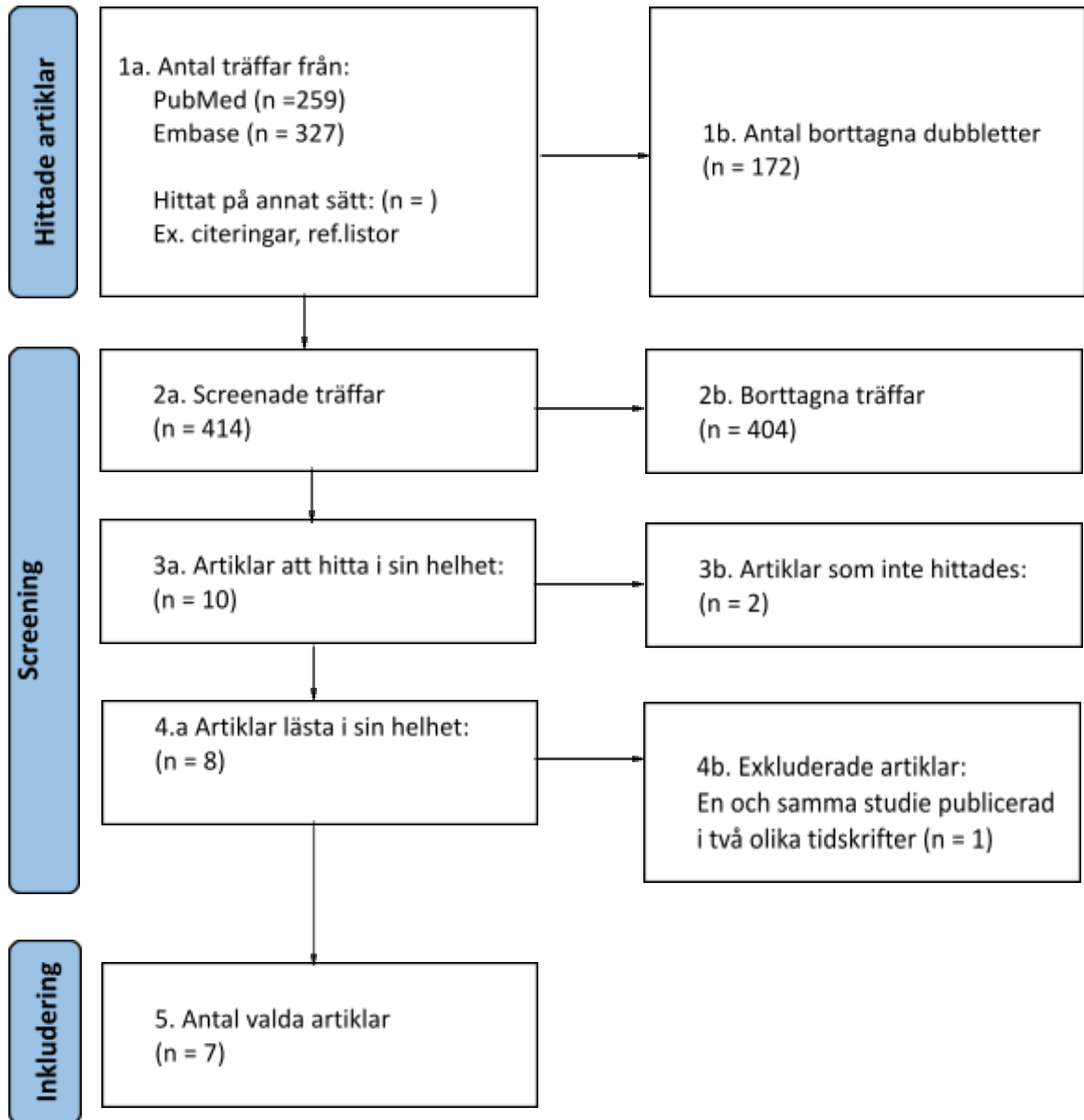
Ingen etisk prövning har gjorts för denna studie i och med att det är en litteraturöversikt över redan genomförda studier. En genomgång av inkluderade artiklar utifrån ett etiskt perspektiv finns under resultatdelen.

Resultat

Resultat av litteratursökning

Resultatet av sökningarna i de två databaserna PubMed och Embase gav 259 respektive 327 artiklar. Efter exkludering av dubletter kvarstod 414 träffar att screena. Efter genomgång av titel och abstrakt samt tillämpning av aktuella inklusions- och exklusionskriterier kvarstod elva artiklar att hitta i sin helhet. Av artiklarna att läsa i sin helhet kunde två inte identifieras i fulltext på internet via VGRs bibliotek. Se figur 1 för flödesdiagram enligt PRISMA för urvalsprocessen av artiklar inkluderade i studien.

Redovisning av screeningsprocessen



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocess enligt PRISMA (23)
n: antal

Karaktäristiska och studiedesign hos de inkluderade studierna

Totalt sju studier inkluderades i denna scoping review. Fem studier var randomiserade kontrollerade studier (RCT:er (19–21,24,25)), en studie (26) var en kohortstudie och en studie (27) var en observationsstudie.

Samtliga studier undersökte effekten av GLP-1-relaterad behandling eller utsättning på vikt, metabola parametrar och glykemisk kontroll men skilde sig åt i design och patientgrupper. RCT-studierna använde randomiserad, placebokontrollerad design med tydligt definierade behandlingstider och uppföljningsperioder utan behandling för att utvärdera effekterna av utsättning. Det var endast STEP 4 (19) och SURMOUNT-4 (20) som hade som primärt syfte att studera effekterna av fortsatt läkemedelsbehandling på bibehållen vikttnedgång. McKenzie m fl (26) använde en real-world, retrospektiv, propensity score-matchad kohortdesign med typ 2 diabetiker som fick behandling med lågkolhydratkost via telemedicinskt stöd i samband med GLP-1-utsättning. Jensterle m fl (27) genomförde en två års observationsstudie på obesa kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS) som fortsatte metforminbehandling efter korttidsbehandling med semaglutid.

STEP-studierna (19,21,24) erhöll finansiering från Novo Nordisk och Surmount-4 (20) och SURPASS-1 studien (25) av Eli Lilly. Studien av McKenzie m fl (26) erhöll finansiering av Virta Health, ett företag specialiserat på diabetes och vikttnedgång utifrån en så kallad “nutrition first approach”. Studien av Jensterle m fl (27) hade fått studiemedel från slovenska forskningsinstitut.

Inkluderade studier var publicerade mellan år 2021-2024. Antalet deltagare varierade mellan 25-803 personer. Samtliga RCT-studier (19–21,24,25) var multicenterstudier som genomfördes i flera olika länder. Den största studien, STEP 1 (21), genomfördes på 73 olika platser i tio olika länder. Den typiska studiedeltagaren i RCT-studierna var en vit, medelålders kvinna med en vikt över 100 kg och ett BMI på 35-40 kg/m². På populationsnivå skiljde sig studierna framförallt åt i avseende huruvida de inkluderade vuxna med obesitas med eller utan typ 2 diabetes (alternativt prediabetes).

Samtliga RCT:er (19–21,24) utom SURPASS-1 studien rapporterade att de följde rekommendationerna i International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guideline och Declaration of Helsinki. Studien av Jensterle m fl (27) följde samma standard. Samtliga studieprotokoll och tillägg var godkända på förhand av relevant institutionell gransknings- eller oberoende etikprövningsnämnd på varje studieort. I SURPASS-1 (25) studien kunde ingen information rörande etikprövning hittas. Studien av

McKenzie m fl (26) använde avidentifierad data varför någon etikprövning inte behövde göras.

Viktåterhämtning

Alla RCT-studier visade att fortsatt behandling krävs för att upprätthålla viktnedgång och metabola fördelar. Vid utsättning av läkemedelsbehandling sågs betydande viktåterhämtning där upp till två tredjedelar av den förlorade vikten återhämtades under uppföljningstiden. Där var en stor variation i behandlingstiden som föregick utsättning av studieläkemedlen; från 20 veckor (STEP 4) till 68 veckor (STEP 1). Uppföljningstiden efter läkemedelsutsättning visade också stora skillnader; från 4 veckor (SURPASS-1 (25)) till 52 veckor (STEP 1 (21), SURMOUNT-4 (20)). Flera av RCT-studiernas artikelförfattare noterar att viktuppgången som ses efter läkemedelsutsättning stärker hypotesen om att obesitas bör behandlas som en kronisk sjukdom som kräver långsiktig farmakologisk behandling. Det kan noteras att tirzepatid ger en större viktnedgång än semaglutid, såväl i termer av procent av kroppsvikt som i kilogram, men har en liknande viktåterhämtning vid utsättning. I SURPASS-1 studien (25) kunde ses att viktuppgången efter utsättning av tirzepatid tycks vara dosberoende.

I studien av McKenzie m fl (26) sågs ingen regression i vikt efter avslutad läkemedelsbehandling och mer än 70 % av deltagarna behöll ≥ 5 % viktnedgång tolv månader efter avslutad behandling. Kroppsvikt mätt sex respektive tolv månader efter utsättning uppvisade ingen statistisk signifikans mellan kohorterna och var förbättrad vid utsättning av farmakologisk behandling och vid uppföljning i relation till innan lågkolhydratkost påbörjades. Endast 15 % av viktnedgången som studiedeltagarna förlorade vid kombinationsbehandling med GLP-1 och lågkolhydratkost återhämtades under året som följde läkemedelsutsättning.

Studien av Jensterle m fl (27) visade också en viktuppgång om ca en tredjedel av den initiala viktnedgången. Under semaglutidperioden sågs en viktnedgång från 101 (90-106,8) kg till 92 (83,3-100,8) kg. Två år efter semaglutidutsättning var vikten hos studiedeltagarna 95 (77-104) kg. Nedgången i nettovikt två år efter avslutad semaglutidbehandling förblev signifikant vid jämförelse mot ingångsvikt ($p = 0,003$).

Sekundära effektmått

STEP 4 (19) och SURMOUNT-4 (20) var studier som syftade till att jämföra effekten på bibehållen viktnedgång av fortsatt läkemedelsbehandling kontra byte till placebo på vuxna med ett BMI ≥ 30 kg/m² (eller ≥ 27 kg/m² med \geq

1 viktrelaterad komorbiditet) utan diabetes. Studierna nyttjade en likartad studiedesign där deltagarna först ingick i en inledande, oblindad studieperiod med veckovisa injektioner och upptrerering av respektive studieläkemedel följt av randomisering till fortsatt läkemedelsbehandling eller placebo. Båda studierna nyttjade genomsnittlig procentuell viktnedgång från avslutad inkörningsperiod till studieavslut som primär endpoint. STEP 4 inkluderade bland annat midjemått och systoliskt blodtryck som sekundära effektmått där man i SURMOUNT-4 (20) istället valde att titta på antalet patienter efter studieavslut som behöll åtminstone 80 % av den initiala viktnedgången.

Avseende sekundära effektmått visade STEP 4 en minskning i midjemått på -6,4 cm (95 % konfidensintervall, -7,1 till -5,7) i semaglutidarmen efter inkörningsperioden vilket kan jämföras med en 3,3 cm ökning (2,3 till 4,3) i placebogruppen, $p < 0,001$ (19). Vidare kunde man påvisa att ca 90 % av studiedeltagarna i semaglutidarmen uppnådde en viktnedgång om ≥ 5 % viktnedgång vid studieavslut vilket kan jämföras med placeboarmen där motsvarande siffra var strax under 50 % (p-värde framgår ej) (19). Motsvarande förändring i midjemått i SURMOUNT-4 var -4,3 cm (-5,3 till -3,2) i tirzepatidarmen och 7,8 cm ökning i placebogruppen (6,9 till 8,8), $p < 0,001$ (20). I SURMOUNT-4 nådde så många som 97,3 % av studiedeltagarna ≥ 5 % viktnedgång i tirzepatidarmen och 70 % i placeboarmen, $p < 0,001$ (20).

Tabell 1. Översikt över inkluderade artiklar

Studie, författare, år	Studiedesign, studiepopulation och demografi	Intervention	Behandling- och uppföljningstid	Huvudresultat	Relevanta fynd
STEP 1 Extension (21), Wilding m fl, 2022	RCT, vuxna med BMI ≥ 30 kg/m ² , 67 % kvinnor, 76 % vita, 48 år (medel), kroppsvikt 105,6 kg (medel), BMI 37,6 (medel), n = 327	Utsättning av semaglutid 2,4 mg och livsstilsintervention	68 v aktiv behandling, 52 veckors uppföljning	Viktuppgång efter utsättning (68-120 v) Semaglutid: +11,6 % (SD 7,7 %) Placebo: +1,9 % (SD 4,8 %) Total nettovikt förlust vid v 120: Semaglutid: -5,6 % (SD 8,9 %) Placebo: -0,1 % (SD 5,8 %)	66 % av vikt nedgången återhämtades efter utsättning och vikt kurvan började plana ut vid studieavslut. En liten netto-förbättring kunde ses hos de flesta metabola markörer jämfört med baseline.
STEP 4 (19), Rubino m fl, 2021	RCT, vuxna med BMI ≥ 30 kg/m ² , 79 % kvinnor, 84 % vita, 46 år (medel), kroppsvikt 107,2 kg (medel) och BMI 38,4 (medel), n = 803	Fortsatt semaglutid 2,4 mg vs placebo	20-veckors upptitreringsfas, 48 veckor uppföljning efter randomisering	Viktökning på 6,9 % efter utsättning, jämför fortsatt behandling som gav ytterligare -7,9 % vikt nedgång (differens -14,8 [95 % CI, -16 till -13,5] %, P < 0,001)	Av den initiala vikt nedgången återhämtades 51 % i placeboarmen under uppföljningstiden.
STEP 10 (24), McGowan m fl, 2024	RCT, vuxna med BMI ≥ 30 kg/m ² och prediabetes, 71 % kvinnor, 88 % vita, 53 år (medel) kroppsvikt 111,6 kg (medel) BMI 40,1 (medel), n = 207	Semaglutid 2,4 mg vs placebo	52 veckor aktiv behandling, 28 veckor uppföljning efter randomisering	Viss vikt återhämtning observerades men resultaten rapporterades inte i detalj. Även om vikt återhämtning noterades så förblev värdena lägre än ingångsvikten.	43 % av vikt nedgången återhämtades efter utsättning och kroppsvikt kurvan pekade uppåt vid studieavslut. Initiala förbättringar som setts i metabola markörer försämrades men återgick inte till baseline.
SURPASS-1 (25), Rosenstock m fl, 2023	RCT, typ 2 diabetiker, demografin i studiepopulationen var liknande den i huvudstudien, n = 323	Deltagarna randomiserades till tirzepatid 5/10/15 mg eller placebo	40 veckors aktiv behandling, 4 veckors uppföljning	Kroppsvikt ökade dosberoende med 0,7/1,4/1,8 kg vs -0,1 kg med placebo. 13 %, 26 % och 33 % av patienter i de respektive dosgrupperna hade en	Utsättning av Tirzepatid under 4 veckors tid minskar de behandlingsvinster man kan se med avseende på kroppsvikt.

				viktuppgång större än 3 %.	
SURMOUNT-4 (20), Aronne m fl, 2024	RCT, vuxna med BMI \geq 30 kg/m ² , 71 % kvinnor, 80 % vita, 48 år (medel) kroppsvikt 107,3 kg (medel), BMI 38,4 (medel), n = 783	Fortsatt tirzepatide 10/15 mg vs placebo	36 veckor med aktiv behandling, 52 veckors uppföljning efter randomisering	Viktökning på 14 %, jämför fortsatt behandling som gav ytterligare -5,5 % viktnedgång (95 % CI -6,8 till -4.2), differens -19,4 (95 % CI -21,2 till -17,7), p < 0,001 89,5 % av deltagarna behöll minst 80 % av sin initiala viktnedgång, jämför 16,6 % i placebogruppen (95 % CI 24,9 till 77,5), p < 0,001	55 % av viktnedgången återhämtades efter utsättning och kroppsviktskurvan hade inte planat ut vid studieavslut. Utsättning av tirzepatide ledde till signifikant viktåterhämtning (14 % på 52 v)
McKenzie m fl (26), 2024	Kohortstudie på typ 2 diabetiker. Utsättningskohorten bestod till 50 % av kvinnor, 65 % vita, 56 år (medel), BMI 35,7 (medel) och 97 % stod på Metformin n = 308	Fortsatt vs avslutad GLP-1 behandling. Alla deltagare fick stöd via telemedicin och följde en lågkolhydratkost.	Ingen specificerad behandlingstid, 6 och 12 månaders uppföljning	> 70 % av patienterna i utsättningsgruppen behöll \geq 5 % viktminskning efter 12 månader. Viktförändringen var liknande i båda grupperna vid 6 och 12 månader.	Patienter som slutade med GLP-1 behandling kunde bibehålla viktminskning om de samtidigt följde en strukturerad lågkolhydratkost via telemedicin.
Jensterle m fl (27), 2024	2-årig observationsstudie. Kvinnor med PCOS och ett BMI \geq 30 kg/m ² , 34 år (medel), vikt 101 kg (medel) BMI 36,4 (medel), n = 25	Fortsatt behandling med metformin 2000 mg/dag och främjande av hälsosamma levnadsvanor efter utsättning av semaglutid.	16 v med semaglutid 1 mg/v och livsstilsintervention, 2 års uppföljningstid	Viktminskning från 101 kg (median, Q1-Q3 90-106,8 kg) till 92 kg (median, Q1-Q3 83,3-100,8 kg) Efter två år ökade vikten något till 95 kg (median, Q1-Q3 77-104 kg) Signifikant nedgång i nettovikt jämfört med baseline (P = 0,003). 84 % av deltagarna hade en lägre kroppsvikt än vid studiens start.	2 år efter utsättning av semaglutid återhämtades ca 33 % av viktnedgången vilket resulterade i en fortsatt signifikant nedgång i nettovikt från studiestart.

Förkortningar: BMI, body mass index; CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; PCOS, polycystiskt ovarialsyndrom

Diskussion

I denna litteraturöversikt har sju stycken studier granskats med avseende på viktuppgång efter utsättning av GLP-1-receptoragonister eller GIP- och GLP-1-receptoragonisten tirzepatid. Resultaten är fördelade på fem RCT-studier, en retrospektiv kohortstudie och en observationsstudie. Sammantaget visade RCT-studierna att utsättning av läkemedelsbehandling var relaterat till betydande viktåterhämtning där upp till två tredjedelar av den förlorade vikten kan återfås under uppföljningstiden. Det var stora variationer i hur lång behandlingstid som föregick läkemedelsutsättningen och hur lång uppföljningstiden var. Studiepopulationerna i de olika ingående studierna skiljer sig betydande åt och i synnerhet med avseende på om diabetiker och prediabetiker inkluderades eller ej. Oberoende av studiepopulation och behandlingstid sågs en viktåterhämtning efter utsättning av läkemedelsbehandling. Även sekundära effektmått i studierna såsom midjemått och andel av patienter som bibehåller $\geq 5\%$ viktneđgång kan sägas tala till fördel för fortsatt farmakologisk behandling.

Studien av McKenzie m fl (26) visade intressant nog att så lite som 15 % av viktneđgången som studiedeltagarna förlorade vid kombinationsbehandling med GLP-1 och lågkolhydratkost återhämtades under året som följde läkemedelsutsättningen. Strukturerad lågkolhydratkost med stöd via telemedicin kan, utifrån den aktuella studien, sägas vara en lovande komplementär behandlingsstrategi vid utsättning av GLP-1-behandling. Vid beaktande av studieresultatet får man dock komma ihåg att studien är en retrospektiv kohortstudie med risk för confounding. Även om propensity score-matchning användes för att balansera grupperna kan det inte eliminera alla okända eller omätbara confounders eller det faktum att studien är icke randomiserad. I och med effekten som diabetesläkemedel har på kroppsvikt inkluderade artikelförfattarna antalet diabetesläkemedel som varje enskild studiedeltagare stod på vid inskrivning i studien och vid GLP-1-utsättning för att kompensera för detta i propensity score-matchningen och därigenom undvika confounding. Vidare så genomförde man två sensitivetsanalyser där man (1) exkluderade patienter med natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) hämmare och (2) exkluderade patienter som stod på något diabetesläkemedel annat än metformin. Av studiedatan framgår att 97 % av patienterna i GLP-1-utsättningskohorten stod på metformin vilket kan jämföras med endast 32 % i fortsatt-GLP-1-behandlingskohorten. Man kan överväga om en sensitivetsanalys som exkluderade patienter som stod på metforminbehandling skulle gett ett, för strukturerad lågkolhydratkost med

stöd via telemedicin, mindre fördelaktigt studieresultat. Till andra svagheter med studien av McKenzie m fl (26) kan nämnas risk för selektionsbias (patienterna som valde att sluta med GLP-1-behandling kan skilja sig från de som fortsatte i exempelvis motivation, socioekonomi eller underliggande hälsa) och begränsad generaliserbarhet i och med att studien genomfördes inom en telemedicinsk klinik, vilket innebar att patienterna hade tillgång till kontinuerligt digital vård och stöd - något som kan ha påverkat resultatet positivt.

Resultaten som presenteras av Jensterle m fl (27) öppnar för att fortsatt behandling med metformin ihop med främjandet av hälsosamma levnadsvanor efter utsättningen av semaglutidbehandling skulle kunna utgöra en kostnadseffektiv strategi för att minimera viktuppgång efter GLP-1-utsättning. Studieresultatets generaliserbarhet begränsas dock av flera faktorer såsom ett litet urval ($n = 25$), avsaknad av kontrollgrupp, kort semaglutidbehandling och låg dos (1 mg/v i 16 v), eventuella confounders och det faktum att studien är på kvinnor med PCOS.

I STEP-1 (21) extensionen sågs att vissa behandlingseffekter bibehålls och att nästan hälften av studiedeltagarna i semaglutidarmen (48,2 %) hade en klinisk meningsfull viktredgång om mer än 5 % från baslinjen till studieavslut. Viktuppgången pågick dock till studieavslut även om en minskad hastighet i viktuppgången sågs mot studieslut. Huruvida detta representerar en plåteffekt där kroppsvikten etablerar sig under ingångsvikten eller endast utgör en långsammare takt i viktuppgången går inte att avgöra utan längre uppföljningstid.

Även i STEP 4 (19) kunde man notera att nära hälften av studiedeltagare i placeboarmen slutade studien med en genomsnittlig kroppsvikt som var fem % lägre än ingångsvikten. I SURMOUNT-4 (20) nådde så många som 70 % av studiedeltagarna en viktredgång ≥ 5 % och 46 % av deltagarna nådde till och med en viktredgång ≥ 10 %. Ytterligare forskning behövs för att förstå eventuella långtidseffekter eller risker med sådan korttidsbehandling.

Subgruppsanalys i STEP 1 (21) tyder på att deltagare i semaglutidarmen som hade en större viktredgång under den 68 veckor långa behandlingsperioden tenderar att ha en större viktuppgång efter utsättning av semaglutid men också uppnådde en större nedgång i nettovikt vid vecka 120 i jämförelse med subgrupper där man såg en mindre viktredgång under behandlingsperioden. Den dosberoende hastigheten i viktuppgång efter avslutad läkemedelsbehandling som sågs i SURPASS-1 studien (25) skulle, mot bakgrund av detta, kunna vara av mindre betydelse än den

procentuella viktnedgången under aktiv behandling i relation till eventuell nedgång i nettovikt efter avslutad behandling.

Viktuppgången som sågs i STEP 1 (21) var, i jämförelse med den som setts i andra studier av utsättning av farmakologisk obesitasbehandling, relativt snabb. Artikelförfattarna spekulerade i att detta var relaterat till att viktnedgången som sågs i STEP 1 (21) var större än den i tidigare studier och att potentialen för viktuppgång därmed också var större. I linje med det här antagandet såg man också att ökningen i viktkurvan var som brantast hos de patienter som hade förlorat 20 % av kroppsvikten eller mer. För föremålet av den här studien är det intressant att notera att STEP 1 (21) är den enda av de inkluderade RCT-studierna som inte inkluderade någon form av strukturerad livsstilsintervention under uppföljningsperioden. STEP 1 (21) är också den studie som föregicks av längst behandling (68 veckor).

Denna studie är den första i sitt slag som kartlägger aktuell forskning om viktuppgång efter avslutad GLP-1-läkemedelsbehandling. Resultatet ligger i linje med tidigare forskning kring effekten av fortsatt farmakologisk obesitasbehandling på bibehållen viktnedgång. En tidigare reviewartikel på ämnet har till exempel funnit att fortsatt farmakologisk behandling är överlägset för att bibehålla viktnedgång vid jämförelse mot placebo (6). Viktåterhämtningen i dom ingående RCT-studierna (19–21,24,25) där upp till två tredjedelar av den förlorade vikten kan återfås under uppföljningstiden kan sättas i relation till att tidigare forskning visar att en tredjedel av den initiala viktnedgången går förlorad under det första året efter avslutad behandling (6). Den procentuellt större viktuppgång som sågs i denna studien förklaras troligtvis av GLP-1-behandlingarnas överlägsna effektivitet mot äldre farmakologiska obesitasbehandlingar.

Etiska överväganden

Det kan sägas vara viktigt att kommunicera till patienter som överväger GLP-1-läkemedel för viktreduktion att det idag saknas tydliga riktlinjer avseende behandlingens längd. Behandlande läkare bör vara tydliga med att livslång behandling kan komma att krävas för att bibehålla behandlingseffekterna; detta för att inte förleda patienter till att tro att kortvarig behandling kan ge varaktiga effekter. Det kan också lyftas att det idag saknas rättvis tillgång till dessa nya och dyra behandlingar.

Implikationer för framtida forskning

Redan under screeningarbetet kunde noteras en avsaknad av oberoende studier som saknade koppling till läkemedelsindustrin. Särskilt värt att

Vid RCT-studiernas avslut kunde man se en kliniskt meningsfull viktnedgång om fem procent av kroppsvikten eller mer hos nära hälften studiepopulationen i placeboarmen. Det finns två, av läkemedelsindustrin oberoende studier med tydliga metodologiska brister och begränsad generaliserbarhet, som indikerar att lågkolhydratkost eller fortsatt metforminbehandling skulle kunna minska viktuppgången som ses vid utsättning av GLP-1-behandling. Ytterligare randomiserade kontrollerade studier med längre longitudinell karaktär behövs för att klarlägga om kortare tids behandling med GLP-1-läkemedel kan ha positiva långtidseffekter (s k legacy effects) eller om annan intervention i samband med läkemedelsutsättning kan minimera viktuppgången.

Referenslista

1. Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet*. 01 oktober 2005;366(9492):1197–209.
2. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacol Ther*. november 2023;251:108549.
3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. maj 2019;15(5):288–98.
4. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*. 2021;12:706978.
5. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, m.fl. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 02 november 2004;110(18):2952–67.
6. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(1):58–80.
7. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet Lond Engl*. 01 april 2023;401(10382):1116–30.
8. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, m.fl. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obes Silver Spring Md*. augusti 2016;24(8):1612–9.
9. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, m.fl. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 27 oktober 2011;365(17):1597–604.
10. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. *Eur J Intern Med*. november 2021;93:3–7.
11. Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Physiol Behav*. 15 augusti 2013;120:106–13.
12. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, m.fl. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 18 september 2024;9:234.

13. Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes Obes Metab.* september 2024;26 Suppl 4:16–27.
14. Herrou J, Mabileau G, Lecerf JM, Thomas T, Biver E, Paccou J. Narrative Review of Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Health in People Living with Obesity. *Calcif Tissue Int.* februari 2024;114(2):86–97.
15. Ruder K. As Semaglutide’s Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA.* 12 december 2023;330(22):2140–2.
16. Hu Y, Zheng SL, Ye XL, Shi JN, Zheng XW, Pan HS, m.fl. Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting. *Ann Transl Med.* februari 2022;10(3):152.
17. Haseeb M, Chhatwal J, Xiao J, Jirapinyo P, Thompson CC. Semaglutide vs Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Weight Loss. *JAMA Netw Open.* 01 april 2024;7(4):e246221.
18. Gavras A, Batsis JA. Medical weight loss in older persons with obesity. *Clin Obes.* 2024;14(5):e12684.
19. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, m.fl. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 april 2021;325(14):1414–25.
20. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, m.fl. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 02 januari 2024;331(1):38–48.
21. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, m.fl. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* augusti 2022;24(8):1553–64.
22. Arksey H, O’Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 01 februari 2005;8(1):19–32.
23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 02 oktober 2018;169(7):467–73.
24. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, m.fl. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* september 2024;12(9):631–42.

25. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, m.fl. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 10 juli 2021;398(10295):143–55.
26. McKenzie AL, Athinarayanan SJ. Impact of Glucagon-Like Peptide 1 Agonist Deprescription in Type 2 Diabetes in a Real-World Setting: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. april 2024;15(4):843–53.
27. Jensterle M, Ferjan S, Janez A. The maintenance of long-term weight loss after semaglutide withdrawal in obese women with PCOS treated with metformin: a 2-year observational study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1366940.