

2024-06-04

Tirzepatid som behandling av obesitas – litteraturöversikt över aktuellt kunskapsläge

Författare:

Oscar Skoogh, ST-läkare
Wästerläkarna Redegatan

Handledare:

Olof Thoreson, Specialist i allmänmedicin, Medicine Doktor
Wästerläkarna

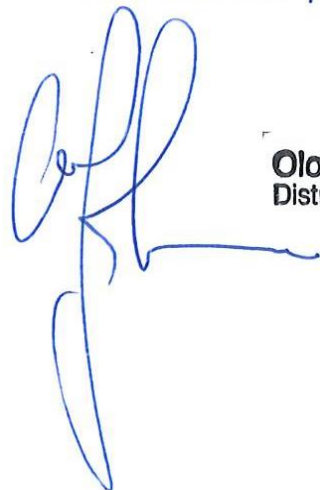
Studierektor:

Shima Falcon Abrante, Specialist i allmänmedicin

Rapport: 282603 (rapportnr FoU i VGR), 2024
Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: www.researchweb.org/is/vgr/project/282603

GODKÄND, 2024-07-01



Olof Thoreson
Distriktsläkare

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän
inom kurs MFM340 Forskningsmetodik för hälso och sjukvårdsanställda, 10.5 hp
Kursort: Göteborg

Handledare:

Olof Thoreson, Specialist i allmänmedicin, Medicine Doktor
Wästerläkarna

Studierektor:

Shima Falcon Abrante, Specialist i allmänmedicin

Sammanfattning

Bakgrund

Obesitas är en folksjukdom som är associerad med utvecklande av metabola sjukdomar med påverkan på livskvalitet och prematur mortalitet.

Prevalensen av obesitas ökar stadigt i världen och effektiv behandling utöver obesitaskirurgi har tidigare saknats. Inkretinbaserade läkemedel har på senare tid visat lovande resultat. Tirzepatid är nästa generations viktreducerande läkemedel som är en kombinerad GLP-1 och GIP-analog.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna studie är att kartlägga aktuellt forskningsläge avseende behandling med Tirzepatid för obesitas bland vuxna med översyn på utfallsmått: viktnedgång i kg eller procent samt förekomst av biverkningar.

Metod

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) med litteratursökning i PubMed och Scopus.

Resultat

Totalt tio studier granskades varav fyra var randomiserade kontrollerade studier och sex var systematic reviews eller meta-analyser. Samtliga studier visade på enhetligt resultat med en kliniskt betydelsefull viktnedgång vid behandling med Tirzepatid. Gastrointestinala biverkningar var vanliga.

Konklusion

Denna litteraturöversikt visar att det finns forskning som primärt är baserad på interventionsstudier med västerländsk patientpopulation och bakomliggande forskningsgrupper har koppling till läkemedelsindustrin. Resultaten i dessa studier talar för kliniskt betydelsefull viktnedgång vid behandling av obesitas med Tirzepatid.

Biverkningar är vanliga men för det mesta lindriga även om vaksamhet krävs kring mer allvarliga negativa händelser framöver. Fler studier behövs gällande långtidseffekter och eventuella interaktioner med andra läkemedel.

Hur länge en behandling bör fortgå för att ge hälsofördelar är oklart.

Resultaten verkar lovande men risk-nytta-förhållandet bör utredas noggrant.

Nyckelord

Tirzepatid, Obesitas

Innehållsförteckning

BAKGRUND	1
SYFTE	5
FRÅGESTÄLLNING	5
METOD	5
STUDIEDESIGN	5
URVAL.....	5
DATAINSAMLING OCH ANALYS	6
ETIK I INKLUDERADE STUDIER	6
RESULTAT	7
RANDOMISERADE KONTROLLERADE STUDIER.....	8
META-ANALYSER OCH SYSTEMATIC REVIEWS	8
TOTAL VIKTNEDGÅNG	8
DISKUSSION	10
FÖRÄNDRING I VIKT	10
BIVERKNINGAR.....	12
KUNSKAPSLUCKOR	13
KLINISK OCH FRAMTIDA PÅVERKAN	15
STYRKOR OCH SVAGHETER	16
ETISKA ÖVERVÄGANDEN	18
FINANSIERING.....	19
KONKLUSION	19
REFERENSER	20

Bakgrund

Obesitas är en kronisk sjukdom som definieras som resultatet av en långvarig positiv energibalans med utvecklande av en överdriven eller onormal visceral fettansamling som över tid leder till strukturella förändringar och funktionella skador som påverkar hälsan (1, 2). I denna scoping review kommer termen obesitas användas för att beskriva alla vuxna över 18 år med body mass index (BMI) ≥ 30 (Övervikt definieras som BMI > 25) (3). Obesitas anses vara en av de största tysta epidemierna i världen och ett av våra allvarligaste folkhälsoproblem enligt WHO (4, 5). År 2019 uppskattades övervikt och obesitas vara orsaken till 5 miljoner dödsfall årligen i världen i icke smittsamma sjukdomar så som kardiovaskulär sjukdom, cancer, kronisk njursjukdom och diabetes (6). Antalet vuxna över 18 år i världen med obesitas har dubblats sedan 1990-talet och numera beräknas omkring 2,5 miljarder vara överviktiga varav 890 miljoner har obesitas (5). Obesitas är associerad med ett antal metabola följsjukdomar, prematur mortalitet, sänkt livskvalitet, psykisk ohälsa och social stigmatisering (2, 6-10). Sjukdomar som är associerade med obesitas inkluderar bland annat diabetes, hjärtkärlsjukdom, artros, hyperlipidemi, leversteatos, sömnapné syndrom samt i nuläget 13 cancertyper (6, 11-14). Enligt Folkhälsoenkäten 2022 beräknas 50% av alla vuxna i Sverige vara överviktiga varav 1,3 miljoner har obesitas och det är vanligast i socioekonomiskt utsatta grupper (15).

Kliniskt betydelsefull viktning

En viktning på -5% används som effektmått i många studier då det anses vara en eftersträvningsvärd nivå för att ge positiva hälsoeffekter (16). Varierande vävnader svarar olika på viktning, redan vid -3% viktning finns det stöd för kliniskt meningsfull påverkan av blodsockernivå och triglycerider med förbättrad glukostolerans medan vid en viktning på -5% påverkas blodtryck, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol (12). Ytterligare viktning uppemot -10% kan vara nödvändig

för att främja hälsoeffekter relaterat till lindring av sömnapné, smärta vid knäledsartros, leversteatos och minska mängden inflammation (16). För påverkan på mortalitet är kunskapsläget mindre säkert men troligen behövs en viktnedgång på mer än -10% tillsammans med livsstilsförändring (17). Målsättningen vid behandling av obesitas bör individanpassas avseende hälsorisker snarare än en förutbestämd procentuell viktminskning (16).

Behandling

De behandlingsmetoder som finns tillgängliga idag för obesitas är livsstilsintervention, obesitaskirurgi och läkemedel (18).

Livsstilsintervention

Livsstilsintervention utgör beteendeförändringar med fysisk aktivitet och kost i syfte att förbättra hälsan vilket är grunden i all behandling mot obesitas givet sin låga kostnad och minimal risk för biverkningar (19-21). Minskat stillasittande och ökad aktivitetsnivå (på alla intensitetsnivåer) är associerad med minskad risk för prematur mortalitet bland medelålders och äldre vuxna (22, 23). Fysisk aktivitet leder till förbättrad hälsa med lägre blodtryck och ökad insulinkänslighet hos personer med övervikt och obesitas, även om de inte minskar i vikt (24).

För personer med BMI >35 kan mer intensiv kostbehandling så som pulverdiet VLED (Very Low Energy Diet) samt LED (Low Energy Diet) erbjudas. Denna kost kan medföra upp till 20-40 kg viktminskning (25, 26). Efter avslutad behandling återgår en majoritet av de som behandlats med livsstilsintervention till sin ursprungliga vikt (27).

Obesitaskirurgi

År 1991 rekommenderade National Institute of Health att man bör överväga obesitaskirurgi vid BMI >40 eller vid BMI \geq 35 med åtminstone en allvarlig obesitasrelaterad komplikation (28). Obesitaskirurgi är den behandling som visat sig ge störst och mest varaktig viktnedgång, minskad mortalitet och obesitasrelaterad sjuklighet som till exempel diabetes mellitus typ 2 (29, 30). I Sverige är de dominerande operationsmetoderna gastric bypass och gastric sleeve (31). I en kohortstudie fem år efter operation har man visat på

en total viktnegång på -25.5% efter gastric bypass och -18.8% efter gastric sleeve (32). Efter obesitaskirurgi krävs långtidsuppföljning särskilt vid gastric bypass med monitorering, livslång substitution samt årlig uppföljning av järn, calcium och vitamin B12 (33).

Läkemedelsbehandling

Farmakologisk behandling kan användas vid obesitas som tillägg till livsstilsintervention (20). Idag finns fyra läkemedel som är godkända för behandling av obesitas hos vuxna i Sverige: orlistat ingår i förmånen men inte naltrexon/bupropion, liraglutid eller semaglutid (20, 34, 35).

Orlistat godkändes av FDA 1999 och verkar som en lokal lipashämmare i magtarmkanalen vilket minskar absorptionen av fett med omkring 30% (36). Viktnegången vid användning av Orlistat varierar i olika studier med omkring -6% till -10% av totala kroppsvikten och vanliga biverkningar är diarré, fett i avföringen, buksmärta, vitamin- och mineralförluster (37, 38).

Bupropion/naltrexon är ett kombinationspreparat som godkändes av FDA 2014 (39). Bupropion är en noradrenalin- och dopaminåterupptagshämmare som verkar antidepressivt och används vid rökavvänjning. Naltrexon är en opioidantagonist som används både vid alkohol- och opiatmissbruk (39). Bupropion/naltrexon påverkar mättnad och aptit samt belöningssystemet i hjärnan. Bupropion/naltrexon visar omkring -5% till -6% viktreduktion av total kroppsvikt jämfört med placebo -1,3% (40) men vid tillägg av livsstilsintervention kan effekten förbättras ytterligare till omkring -9% viktnegång (41). Vanliga biverkningar är huvudvärk, sömnstörning, muntorrhet, högt blodtryck illamående, kräkning och förstoppning (40).

Senaste 20 åren har det börjat komma läkemedel som baseras på inkretinhormoner som glukagon like peptide-1 (GLP-1) och glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) (42). GLP-1 analoger har visat sig effektiva vid behandling av bland annat diabetes och hjärtkärlsjukdom men även stor potential vid obesitas så som Liraglutid som ger -8% total viktreduktion jämfört med placebo -2.6% (43) samt Semaglutid som ger -14.9% viktnegång jämfört med placebo -2.4% (44). Gemensamt för dessa

inkretinhormon är att de stimulerar insulinfrisättningen och leder till ökad mättnadskänsla (42, 45). GLP-1 leder till långsammare magsäckstömning och minskad frisättning av glukagon (45). GIP leder däremot till en glukosberoende frisättning av glukagon (42) och har visat sig påverka fettvävnaden och fetmetabolismen vilket troligen bidrar till patofysiologin vid obesitas, diabetes och leversteatos (46). Inkretinhormonerna har även associerats med andra metabola effekter på kolesterol, HbA1c, albuminuri, blodtryck samt benremodulering vilket utforskas vid andra sjukdomstillstånd (42). Vanliga biverkningar vid användning av GLP-1 och GIP-analoger är illamående, kräkningar, diarré och förstoppning men även ökad förekomst av pankreatit och gallstensanfall (43, 44). Ett nytt läkemedel som visat stor potential är en kombinerad GIP/GLP-1 analog som heter Tirzepatid som godkänts med indikationen diabetes (47). Den 8:e november 2023 godkände FDA Tirzepatid under namnet Zepbound i USA för kronisk viktminskning bland vuxna med BMI >30 eller BMI >27 med åtminstone ett viktrelaterat tillstånd så som högt blodtryck, hyperlipidemi eller diabetes mellitus typ 2 (48).

Behandling av obesitas i Västra Götalandsregionen

I Västra Götalandsregionen (VGR) har en regional medicinsk riktlinje utvecklats för att förbättra diagnostik, behandling och uppföljning av vuxna med övervikt och obesitas inom primärvården ”*Fetma och övervikt – behandling i primärvården*” (49). Denna regionala medicinska riktlinje är inaktuell sedan juni 2023. Obesitas är en folksjukdom där senaste tidens alltmer effektiva läkemedel ställer stora krav på läkare inom primärvården med ökat behov av förbättrat beslutstöd (50). Under våren 2024 pågår diskussioner om att utarbeta en ny regional medicinsk riktlinje i VGR och om framtida strategier för att behandla obesitas. Det saknas därmed för närvarande riktlinjer kring hur patienter med obesitas ska behandlas i VGR.

Syfte

Utifrån det aktuella forskningsläget med ökad prevalens av obesitas och kommande (troligen) effektiva men dyra behandlingsalternativ behöver vården vara aktiv i sin medicinering. All medicinering skall ske enligt bästa möjliga evidens och således är det viktigt att hela forskningsfältet belyses. Detta projekts syfte är att kartlägga aktuellt forskningsläge avseende behandling med Tirzepatid för obesitas bland vuxna med översyn på utfallsmått: viktnedgång i kg eller % samt förekomst av biverkningar.

Frågeställning

Vilket är det aktuella forskningsläget avseende Tirzepatid som behandling för obesitas, med översyn på utfallsmåttet viktnedgång (i kg eller procent av total kroppsvikt) och förekomst av biverkningar?

Metod

Studiedesign

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley (2005) enligt stegen nedan (51).

Identifiering av forskningsfrågan. Därefter identifiering av relevanta studier genom sökning i databaserna Pubmed och Scopus med särskilda söktermer.

Urval av studier enligt inklusions- och exklusionskriterier. Ett kartläggande formulär utvecklades och användes för att extrahera data från varje studie.

Insamling, sammanfattning och rapportering av resultat. Författaren har samlat in data, bearbetat och skrivit rapporten med stöd av handledare.

Urval

Inklusionskriterierna för studierna var:

1. Studietyper: RCT, metaanalys eller systematic review

2. Årtal: alla årtal
3. Kön och ålder: båda könen och ålder över 18 år
4. Kultur och geografi: hela världen
5. Vårdform: primärvård och slutenvård
6. Andra faktorer:
 - a. Studier enbart på människor
 - b. BMI >30 eller BMI >27 med minst en viktrelaterad komorbiditet (hypertoni, dyslipidemi, obstruktiv sömnapné, kardiovaskulär sjukdom, prediabetes eller diabetes mellitus typ 2)
 - c. Tirzepatid som intervention
 - d. Vikt som utfallsmått
 - e. Studier skrivna på engelska

Exklusionskriterier

1. Andra faktorer:
 - a. Studier som saknar eller oklarheter kring etiskt godkännande
 - b. Artiklar ej tillgängliga i fulltext

Datainsamling

En söksträng etablerades genom flertalet pilotsökningar med stöd av vetenskaplig bibliotekarie. De slutgiltiga söksträngarna genomfördes i databaserna Scopus och PubMed 2024-02-06.

Söksträng i Scopus: (TITLE-ABS-KEY ((Tirzepatid OR mounjaro OR zepbound OR ly3298176) AND (obesity OR overweight OR obes*))

Söksträng i Pubmed: (Tirzepatid OR Mounjaro OR Zepbound OR LY3298176) AND (Obesity OR Overweight OR Obes*)

Etik i inkluderade studier

Samtliga artiklar som inkluderats i denna kartläggande litteraturstudie har ett etiskt godkännande. Inga exklusioner har genomförts relaterat till specifika patientgrupper.

Resultat

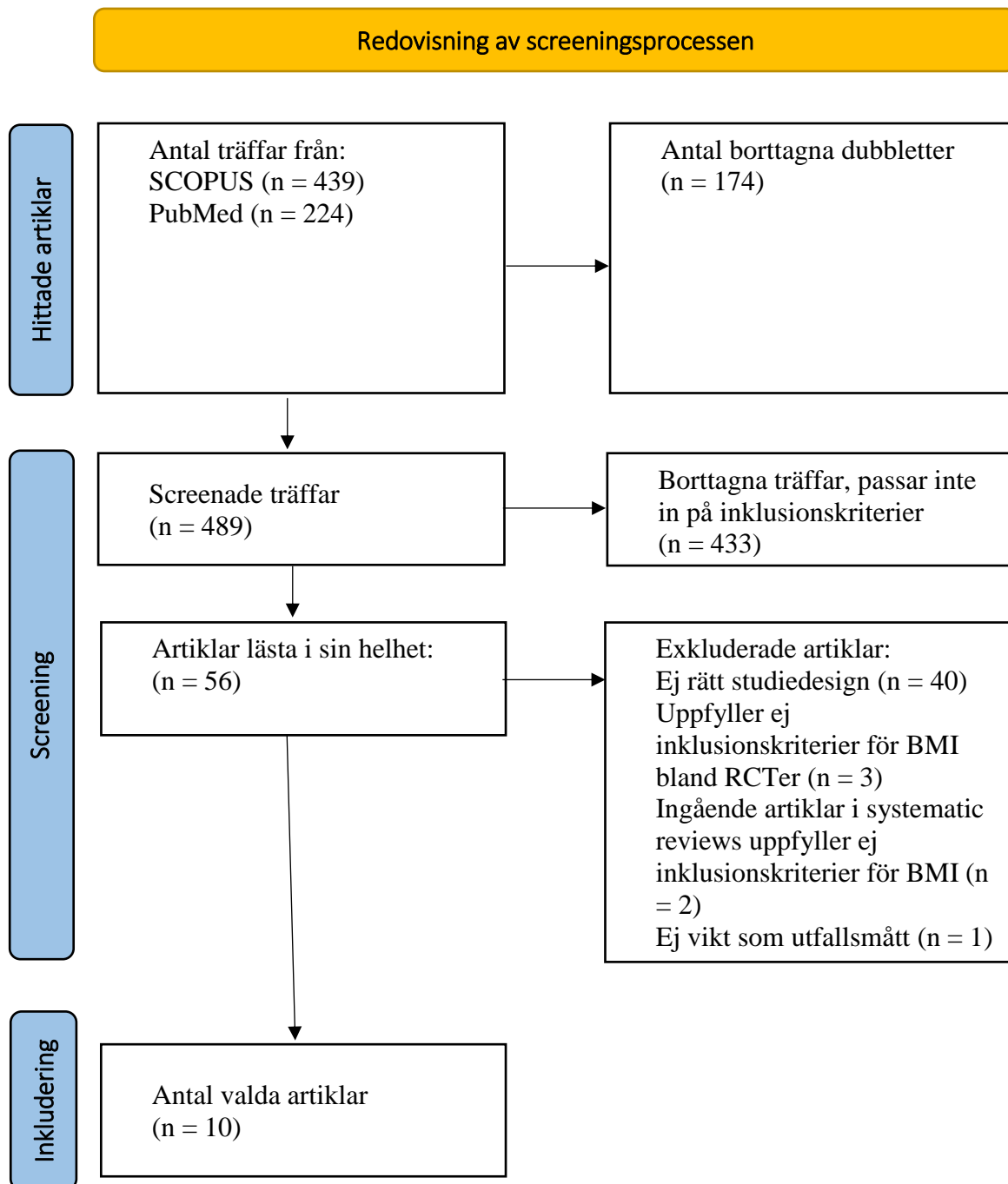


Fig 1. Flödesdiagram av urvalsprocess

Den strukturerade sökningen i de två databaserna Scopus och Pubmed genererade totalt tio studier (se Fig 1). Artiklarna fördelade sig på fyra randomiserade kontrollstudier, två meta-analyser, en systematisk review och meta-regressionsanalys och slutligen tre systematiska reviews och meta-analyser. En sammanställning av artiklarna återfinns i tabell 1 och 2.

Randomiserade kontrollerade studier

Fyra av artiklarna utgjorde randomiserade kontrollstudier (RCTer) varav samtliga av dessa ingick som fas 3-studier i ett utvecklingsprogram för Tirzepatid vid behandling av obesitas som tagits fram av *Eli Lilly and Company*. Det kliniska utvecklingsprogrammet kallas för SURMOUNT. I denna litteraturöversikt inkluderades SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3 och SURMOUNT-4 samtliga publicerade mellan 2022 till 2024 (52-55).

Meta-analyser och systematic reviews

Utöver de fyra RCT-studier som beskrivs ovan inkluderas totalt sex meta-analyser och systematic reviews. Samtliga inkluderar ett varierande antal RCTer med Tirzepatid där minst en av de inkluderade studierna uppfyller samtliga inklusionskriterier. Antalet inkluderade RCT med Tirzepatid i respektive meta-analys och systematic review varierar mellan en RCT i *Alkhezi OS. et al (2023)* samt *Shridharani SM, et al. (2023)* medan den som innehåller flest inkluderar tio RCTer med Tirzepatid i *Lin F et al (2023)*. Samtliga inkluderade meta-analyser och systematic reviews har med den randomiserade kontrollstudien SURMOUNT-1 *Jastreboff A. M, et al. (2022)*.

Total viktning

Flera av studierna använde sig av utfallsmåttet som anger hur stor andel av individerna som lyckats gå ned totalt -5%, -10%, -15% och i vissa fall även

-20% i vikt. Följande studier har med andel som efter studiens slut når en viktnedgång på -5%, -10%, -15% eller -20% SURMOUNT-1 *Jastreboff AM*, et al. (2022), SURMOUNT-2 *Garvey WT*, et al. (2023), SURMOUNT-3 *Wadden TA*, et al (2023), SURMOUNT-4 *Aronne LJ* et al (2024), *Alkhezi OS* et al. (2023), Tan B, et al. (2023) (52-58). I tre av de inkluderade randomiserade kontrollerade studierna (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3 och SURMOUNT-4) når omkring hälften av deltagarna (57%, 44,7%, 69%) effektmåttet på mer än -20% viktnedgång vid den högre dosen Tirzepatid 15 mg (52, 54, 55).

Diskussion

I denna litteraturöversikt har randomiserade kontrollerade studier, meta-analyser och systematic reviews som uppfyller förutbestämda inklusionskriterier undersökts. Sammanlagt har tio studier inkluderats fördelat på fyra RCTer (52-55) samt sex meta-analyser och systematic reviews (57-62). Litteraturöversikten belyser resultatet av utfallsmåttan viktnedgång och förekomst av biverkningar. De ingående studierna påvisar genomgående samstämmiga resultat. Samtliga inkluderade studier talar för en kliniskt betydelsefull viktnedgång vid behandling med Tirzepatid vid obesitas. Viktnedgången är störst vid högre doser Tirzepatid 10-15 mg och vid längre behandlingslängd. Bland patienter med obesitas och diabetes mellitus typ 2 i SURMOUNT-2 *Garvey WT, et al. (2023)* är viktnedgången med Tirzepatid fortfarande kliniskt betydelsefull men inte lika stor som bland patienter med enbart obesitas (53). Biverkningar var vanligt förekommande men i huvudsak av mild karaktär. Någon fördjupad analys om de inkluderade studiernas kvalitet eller risk för bias görs inte inom ramarna för denna litteraturöversikt.

Förändring i vikt

Flera studier använder effektmåttet andel som når en viktnedgång på -5%, -10%, -15% och -20% (16). Detta effektmått är intressant att utvärdera om man exempelvis vill förstå den kliniska effekten hos en patient eller jämföra effekten med andra behandlingsmetoder så som andra läkemedel eller obesitaskirurgi. Samtliga studier i denna litteraturöversikt talar för en kliniskt betydelsefull viktnedgång vid användning av Tirzepatid bland patienter med obesitas med potential att ge hälsofördelar (12, 16). I tre av de inkluderade randomiserade kontrollerade studierna når omkring hälften av deltagarna effektmåttet på mer än -20% viktnedgång vid den högre dosen Tirzepatid 15 mg (52, 54, 55), vilket kan sättas i perspektiv med *Arterburn, D. et al. (2018)* som visade på en totalviktnedgång fem år efter

obesitaskirurgi med gastric bypass på -25,5% och gastric sleeve på -18,8% (32). I flera artiklar diskuteras potentialen av Tirzepatid vid behandling av obesitas som skulle kunna vara ett lovande alternativ till obesitaskirurgi men fler studier behövs (63-66). Andelen som gick ned totalt -5%, -10%, -15% respektive -20% varierade stort mellan studierna och verkar till viss del bero på dosen av Tirzepatid och längden på behandlingen samt skillnader i population mellan studierna. Det var exempelvis betydligt lägre andel som nådde -20% viktnedgång i RCT-studien SURMOUNT-2 vilket var den enda inkluderade RCT-studien i denna litteraturöversikt där personer med obesitas och diabetes mellitus typ 2 behandlades (53). Den mindre effektiva viktnedgången förklaras troligen delvis av att inkretineffekten är defekt hos patienter med diabetes mellitus typ 2 (67). Detta samband blir tydligt när man jämför viktnedgången vid Tirzepatid bland *Eli Lilly and Company's* två utvecklingsprogram SURPASS (som är framtaget för Tirzepatid vid behandling av diabetes mellitus typ 2) och SURMOUNT (som är framtaget för Tirzepatid vid behandling av obesitas) (62, 68). Ingen av studierna SURPASS-1, SURPASS-2, SURPASS-3, SURPASS-4 eller SURPASS-5 (56, 69-72) visade på bättre resultat vid viktnedgång med Tirzepatid jämfört med de RCTer från SURMOUNT som inkluderades i denna studieöversikt (52-55). Skillnaden i effekt på viktnedgång med Tirzepatid mellan studierna SURPASS och SURMOUNT beror till stor del på att det är olika populationer som studeras där patientgrupper utan diabetes i genomsnitt får större effekt av läkemedlet vid viktnedgång. Hur effekten skiljer sig åt beroende på studiepopulationens sammansättning är viktig att känna till när indirekta jämförelser görs mellan Tirzepatid och andra effektiva läkemedel så som GLP-1 analogen Liraglutid 2.4 mg i en studie av *le Roux, C.W. et al.* (2023) vilket indikerar att direkt jämförande studier behövs (73). Detta bör även beaktas i denna studie eftersom meta-analyserna och systematic reviews till stor del inkluderat RCTer där patienter har diabetes mellitus typ 2. En kvalificerad gissning är att dessa meta-analyser och systematic reviews sannolikt underskattar effekten av viktnedgång vid behandling av

Tirzepatid bland patienter med enbart obesitas. Utifrån det underlag som finns med i denna litteratursökning verkar Tirzepatid leda till större viktnedgång jämfört med andra jämförda SGLT2-hämmare samt GLP-1 receptor agonister så som Semaglutid och Liraglutid med jämförbar säkerhetsprofil avseende biverkningar men fler direkt jämförande studier behövs (58, 61, 74). I studien SURMOUNT-4 av *Aronne LJ et al. (2024)* verkar avbruten behandling med Tirzepatid leda till betydande viktuppgång igen efter tidigare viktminskning vilket pekar på att långtidsbehandling krävs för att kunna bibehålla vikten (55). Huruvida en tillfällig viktuppgång under behandlingsperioden och efterföljande viktuppgång har några hälsofördelar är oklart. I SURMOUNT-4 redovisas förändring i midjemått men inte hur stor andel av viktuppgången som utgörs av visceralt fett (55).

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna utgörs av diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit och förstoppning utan inbördes ordning. Majoriteten av biverkningarna är förväntade utifrån verkningsmekanismen (45) och har av flera ingående studier bedömts ha en acceptabel säkerhetsprofil som är jämförbar med andra inkretinbaserade läkemedel (58, 59). Allvarliga biverkningar var få och långtidseffekterna studerades inte i denna litteraturöversikt där den längsta studielängden var 88 veckor. I en systematisk review och meta-analys som inte kom med i denna litteraturöversikt av *Zeng, Q et al. (2023)* verkar Tirzepatid inte leda till ökad risk att utveckla pankreatit men ökad risk för gallblåse- och gallvägssjukdom (75). Samtidigt framhäver författarna till denna studie att fler studier behöver göras. En studie av *Tobaiqy, M. et al. (2024)* visade att andelen allvarliga biverkningar som har med psykisk ohälsa att göra vid användning av Semaglutid, Liraglutid och Tirzepatid var 1,2% men att detta inte bör negligeras med tanke på allvarlighetsgraden och ibland dödlig utgång (76). I djurstudier på möss och råttor har man vid inkretinbaserade läkemedel sett en ökad incidens av medullär tyroideacancer utgående från c-

celler men det aktuella bevisläget bland människor är inte lika övertygande (77, 78). I nuläget rekommenderas inte Tirzepatid bland personer med känd multipel endokrin neoplasi typ 2 (MEN2) eller känd medullär tyroideacancer men fler studier behövs (79). Inkretinbaserade läkemedel har använts under många år nu men även om risken för utvecklande av allvarliga biverkningar verkar låg bör vi följa utvecklingen framöver. Andelen patienter som avbröt studierna i denna litteraturöversikt var genomgående högre i interventionsgruppen med Tirzepatid jämfört med placebo vilket indikerar att de inte så allvarliga gastrointestinala biverkningarna trots allt var betydande för en subgrupp av patienter.

Kunskapsluckor

Samtliga RCTer kommer från samma forskargrupp och är finansierade av samma läkemedelsbolag. RCTer från andra forskargrupper saknas. I denna litteraturöversikt är den längsta uppföljningen 88 veckor och det fattas långtidsstudier (55). Nyligen publicerades en långtidsstudie på 208 veckor med semaglutid för vuxna med obesitas som heter SELECT och visar en kliniskt meningsfull viktnedgång oberoende av kön, etnicitet eller kroppsstorlek och minskad risk att drabbas av allvarliga händelser så som hjärtinfarkt (80). Liknande studier för Tirzepatid finns inte publicerade för närvarande. Långtidsstudier behövs för att kunna utvärdera positiva och negativa hälsoeffekter samt livskvalitetsjusterade levnadsår särskilt i ljuset av att man verkar gå upp i vikt efter avslutad behandling (54). År 2027 förväntas SURMOUNT-MMO vara klar som är en studie med fem års uppföljning där primärt utfallsmått är icke fatal stroke eller hjärtinfarkt, koronar revaskularisering, hjärtsvikt och mortalitet (81). Kommande studier så som SURMOUNT-MAINTAIN utvärderar effekt och säkerhet av Tirzepatid vid obesitas och övervikt med viktrelaterade komplikationer (82). Effekten vid andra sjukdomstillstånd så som sömnapné har publicerats i mars 2024 i SURMOUNT-OSA (83) samt kardiovaskulär sjukdom i SURPASS-CVO (84). För närvarande finns inga publicerade studier med

Tirzepatid för ungdomar med obesitas men det finns en pågående studie som heter SURMOUNT-ADOLESCENTS som ska vara klar 2026 (82). Försök till kostnadsanalyser för Tirzepatid och andra obesitasläkemedel har genomförts men inte i en svensk kontext eller med möjlighet att ta hänsyn till långtidseffekter (85-87). Ingående RCTer bygger på en rigorös livsstilsintervention vilket troligen inte kommer vara lika följsam eller lätt att upprätthålla i en primärvårdskontext. Direkt jämförande studier mellan obesitaskirurgi, Tirzepatid och i synnerhet Semaglutid saknas vilket är den GLP-1 analog som hittills visat sig ge mest viktneidgång vid obesitas (44). SURMOUNT-5 förväntas vara klar 2025 och är en direkt jämförande studie mellan Tirzepatid 15 mg och Semaglutid 2,4mg (88). Majoriteten av studiedeltagarna utgörs av vita och fler studier skulle behövas i andra geografiska områden för att öka den externa validiteten för exempelvis asiater och afroamerikaner och vi inväntar resultatet från SURMOUNT-CN som utgörs av studiedeltagare från Kina (89) och Japan i SURMOUNT-J (90). I litteratursökningen i februari 2024 förekom inga kvalitativa studier avseende den självupplevda erfarenheten att behandlas med Tirzepatid samt livskvalitetsjusterade levnadsår. Det saknas tydliga studier på hur man ska byta mellan olika doser och sorter av inkretinbaserade läkemedel. Visst stöd finns i studien av *Teague, M. et al* (2023) men fler direkta studier behövs (91). På senare tid har man sett att risken för död i förtid har minskat, särskilt bland kvinnor vilket delvis tillskrivs förbättrade läkemedel, signifikant lägre blodtryck, kolesterol och minskad andel rökare (92). Andelen kvinnor utgör en klar majoritet i de inkluderade studierna. Eftersom män och kvinnor sällan är separerade i studierna väcker det frågor om potentiella skillnader i behandlingssvar skulle kunna orsakas av hormonell miljö, kroppsdeposition och fettfördelning (93). Ett försök att besvara frågan kring interaktion mellan Tirzepatid och p-piller av *Skelly, J.W. et al* (2024) visar på minskad koncentration av läkemedlet och behov av fler studier och utbildning bland vårdgivare och patienter (94).

Klinisk och framtida påverkan

Denna litteraturöversikt gör inte anspråk på några nya fynd eller upptäckter som inte redan beskrivits tidigare i litteraturen. Innehållet i denna litteraturöversikt ska snarast ses som en beskrivning av aktuellt kunskapsläge och förhoppningen är att det ska kunna bidra till ökad kunskap bland främst vårdgivare i en primärvårdskontext i Sverige. Utifrån min vetenskap är detta hittills den enda litteraturöversikten där samtliga hittills publicerade SURMOUNT artiklar 1-4 är med vilket synliggör Tirzepatids effekt bland personer med obesitas. Det är min ambition att denna litteraturöversikt även ska väcka tankar kring vilka utmaningar men även bringa hopp om vilka möjligheter vi står inför avseende bekämpandet av en växande obesitasepidemi. Vård bör bedrivas på ett evidensbaserat sätt med en nära personcentrerad individanpassad vård. Att enbart fokusera på vikten på en våg är fel väg att gå och läkare behöver vara lyhörda inför att de behandlingar som förskrivs förvisso kan vara effektiva men även ha eventuella biverkningar i beaktande (16). Redan nu pågår studier så som SURMOUNT-5 och SURMOUNT-MMO som när de publiceras 2025 respektive 2027 förhoppningsvis kan bringa lite klarhet i dessa frågor vid behandling med Tirzepatid för obesitas (81, 88). Bland allmänläkare i fyra regioner i Sverige i en studie av *Carassco, D et. al* (2022) fann man en association mellan läkares kunskap och följsamhet kring riktlinjer vid behandling av obesitas men även en ambivalent attityd jämt emot obesitasbehandling (95). I en undersökning av *Mathur, M. B, et. al* (2023) fann man att 90% av tillfrågade allmänläkare övervärderar risken för död bland överviktiga (96). Tidigare studier visar att ökad kompetens bland behandlande läkare i primärvården förbättrar följsamhet till gällande riktlinjer men även ett behov av att arbeta med attityder bland vårdpersonal i syfte att minska stigmatisering och förbättra behandlingen inklusive tillgängligheten i vården av patienter med obesitas (95, 97, 98). Det finns även flera andra potentiellt effektiva läkemedel vid obesitas med olika verkningsmekanismer som är under utveckling (99). Ett av många lovande

preparat som visat signifikant viktnedgång bland patienter med obesitas i en fas-2 studie är Retatrutide som är en trippel inkretinagonist (100). Någon fördjupande analys av dessa kommande preparat görs inte i denna litteraturöversikt men det är troligt att fler behandlingsalternativ för obesitas kommer vara tillgängliga inom en snar framtid.

Styrkor och svagheter

I denna litteraturöversikt användes två databaser och en systematisk metod vilket gör den reproducerbar. Samtliga RCTer är multicenterstudier från flera länder där antalet personer som ingår i RCTerna är 4 726 vilket är ett relativt stort antal varav totalt 3 141 fick behandling med Tirzepatid. Sammansättningen av studiepopulationerna i ingående RCTer är relativt jämnt fördelad med viss övervikt bland kvinnor som utgjorde 50%-70% med ett genomsnittligt BMI mellan 35,7 och 38,7. Det bedöms rimligt att åldern i SURMOUNT 2 *Garvey WT, et al. (2023)* är omkring 5-10 år högre jämfört med övriga RCTer då den till skillnad från de andra inkluderar patienter med diabetes mellitus typ 2 (53). Studiepopulationernas sammansättning bedöms vara representativ ur ett västerländskt perspektiv och bör värderas utifrån en sådan kontext. I denna studie inkluderades studier med stark vetenskaplig evidens så som RCTer, systematic reviews och metaanalyser. Eftersom antalet RCTer enbart var fyra stycken var det bra att även andra studiemetoder inkluderades. Tirzepatid är ett relativt nytt läkemedel och få andra vetenskapliga artiklar med stark vetenskaplig evidens finns i tillgängliga i nuläget. Fler studiemetoder hade behövts för att förbättra den externa validiteten och eftersträva en mer nyanserad bild för en djupare förståelse för behandling och långtidsresultat. I framtiden hade det varit bra att även inkludera observations- och prospektiva registerstudier samt kvalitativa studier så som patientcentrerade studier. En avgränsning till inkluderade studietyper ovan behövde genomföras inom ramarna för denna litteraturstudie. Inklusionskriterierna för ålder och BMI togs fram efter genomgång av litteraturen kring obesitas och i överensstämmelse med andra

redan etablerade läkemedel för obesitas som semaglutid.

Exklusionskriterierna togs fram för att inte inkludera artiklar utan etiskt tillstånd eller som ej var tillgängliga i fulltext. Inga artiklar exkluderades relaterat till specifika patientgrupper. I denna litteraturöversikt visade sig de ingående meta-analyserna och systematic reviews fånga upp ytterligare RCTer som inte kom med i den direkta litteratursökningen. De samstämmiga resultaten i samtliga ingående studier harmoniserar med varandra vilket troligen delvis beror på att patientgrupperna är jämförbara och kan innebära dålig extern validitet då resultaten gäller främst den undersökta gruppen. Även resultatbias bör övervägas och denna studie tar inte hänsyn till eventuellt negativa resultat som ej publicerats.

Screeningen av artiklar genomfördes av en och samma person och det finns inget bra sätt att värdera om artiklarna tagits fram på ett tillförlitligt sätt vilket är en svaghet. Det hade varit bättre med åtminstone två artikelgranskare för att förbättra reliabiliteten och minska risk för fel och förbättra reproducerbarheten. Det finns även viss risk för selektionsbias med anledning av att endast två databaser användes med risk för att inte hitta alla relevanta studier. Den avgränsade söksträngen som användes begränsade urvalet av artiklar. Valet av att enbart söka på "obesity" gör att relevanta studier kan ha missats. Vid tillägg av sökord så som "BMI" och "weight" skulle betydligt fler studier ha inkluderats men utifrån tidsramarna för projektet var detta en rimlig prioritering. En svaghet är att den systematiska sökningen av artiklar enbart resulterade i fyra RCTer men då detta är ett nytt område bedöms sökningen ha täckt in de RCTer som bäst har möjlighet att svara på litteraturöversiktens frågeställningar. Samtliga RCTer som är med i denna studie är fas-3 studier som finansierats av *Eli Lilly and Company*. Resultatet från dessa studier ligger även till grund för de slutsatser som dragits i meta-analyser och systematic reviews. Andra artikeltyper än RCT, systematic review och meta-analyser skulle också kunna inkluderats vilket gör att andra eventuellt relevanta artiklar kan ha missats. Inga kvalitativa

studier inkluderades vilket också är en brist då det hade kunnat tillföra ytterligare en dimension. Inga långtidsstudier finns att tillgå då Tirzepatid är ett nytt läkemedel och de andra kroppsliga hälsoeffekterna så som påverkan på HbA1c, kolesterol, blodtryck och puls undersöks inte närmare i denna litteraturöversikt. Den etniska variationen i studiepopulationerna var konsekvent lite snedfördelad. För att öka den externa validiteten skulle fler studier behöva göras utanför Europa och USA. Alla artiklar var ej heller tillgängliga i fulltext.

Etiska överväganden

De ingående studierna i denna litteraturöversikt har etiskt godkännande. Alla ingående studier är sponsrade av läkemedelsindustrin *Eli Lilly and Company* vilket får anses vara försvarbart utifrån syftet att ta fram läkemedel som främjar hälsan hos en stor andel av befolkningen. I studierna redovisas även tydligt vilka ekonomiska bindningar som finns. Syftet med behandling med Tirzepatid är att göra gott men det behövs troligen långtidsstudier innan man säkerligen kan värdera eventuella hälsofördelar eller risker över tid. Ingående RCTer utgör samtliga fas-3 studier där man redan testat effekten och säkerheten av läkemedlet. De vanligt förekommande gastrointestinala biverkningarna kan leda till skada för patienter och i ingående RCTer har patienter vid behov självmant fått tillåtelse att avbryta studiedeltagandet vilket redovisas. Genomförandet av denna litteraturöversikt skapar en nyanserad överblick över aktuellt kunskapsläge med både uppvisande av eventuella fördelar utifrån den etiska grundprincipen att göra gott och biverkningar utifrån principen att inte skada vid användning av Tirzepatid. Med valet av denna studiemetod med en strukturerad litteratursökning bedöms inga ytterligare patienter ha kommit till skada. Inga personuppgifter eller känsliga data har publicerats.

Finansiering

Denna litteraturöversikt är finansierad via lön samt utgör en obligatorisk utbildningskurs via Göteborgs Universitet. Inga externa finansiärer finns.

Konklusion

Denna systematiska litteraturöversikt visar att det finns forskning som primärt är baserad på interventionsstudier med västerländsk patientpopulation och bakomliggande forskningsgrupper har koppling till läkemedelsindustrin. Fler originalstudier av andra metoder än RCT behöver utföras för att få bättre extern validitet, djupare förståelse för behandling samt långtidsresultat. Studierna i denna litteraturöversikt talar för kliniskt betydelsefull viktnedgång vid behandling av obesitas med Tirzepatid. Biverkningar är vanliga men för det mesta lindriga även om vaksamhet krävs kring mer allvarliga negativa händelser framöver. Långtidsstudier behövs för att värdera eventuella hälsofördelar och risker över tid med påverkan på fysisk och psykisk hälsa. Fler studier baserat på kön, geografisk spridning och etnicitet skulle förbättra den externa validiteten. Det kvarstår frågor kring hur länge en behandling bör fortgå för att främja hälsofördelar. Hur ska en eventuell brist på tillgänglighet till läkemedlet hanteras? Hur ska dosförändringar samt byte till andra preparat skötas och kommer information kring eventuella interaktioner med andra läkemedel stärkas? För närvarande saknas gällande regionala medicinska riktlinjer vid obesitas i VGR vilket torde bli en stor utmaning. Nya dyra och potentiellt effektiva obesitasläkemedel är redan på väg vilket ställer stora krav på primärvården där kunskap och attityder gentemot patienter bör stärkas för att undvika stigmatisering. Hur livsstilsintervention ska erbjudas och implementeras på ett ordnat sätt i en primärvårdskontext är också oklart. Det är ingen tvekan om att nya obesitasläkemedel verkar ha god effekt på viktnedgång men risk-nytta-förhållandet bör utredas noggrannare. Frågan som kliniker bör ställa sig är hur viktigt det är med obesitasmedicin och till vilket pris.

Referenser

1. Rubino F, Batterham RL, Koch M, Mingrone G, le Roux CW, Farooqi IS, et al. Lancet Diabetes & Endocrinology Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):226-8.
2. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(1):7-9.
3. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1074-81.
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
5. World Health Organization Obesity and overweight 2024 [updated 2024-03-01. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
6. GBD 2019 Risk Factors Collaborators Mea. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49.
7. Nutter S, Eggerichs LA, Nagpal TS, Ramos Salas X, Chin Chea C, Saiful S, et al. Changing the global obesity narrative to recognize and reduce weight stigma: A position statement from the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2024;25(1):e13642.
8. Pereira-Miranda E, Costa PRF, Queiroz VAO, Pereira-Santos M, Santana MLP. Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(3):223-33.
9. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82.
10. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-9.
11. Yuen MMA. Health Complications of Obesity: 224 Obesity-Associated Comorbidities from a Mechanistic Perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 2023;52(2):363-80.
12. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
13. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984-e1010.

14. Brock JM, Billeter A, Müller-Stich BP, Herth F. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration*. 2020;99(10):856-66.
15. Folkhälsomyndigheten Uppgifter från Folkhälsoenkäten i statistikdatabasen Folkhälsodata. Folkhälsomyndigheten, Övervikt och Fetma 2022 [Available from: http://fohm-app.folkhalsomyndigheten.se/Folkhalsodata/pxweb/sv/A_Folkhalsodata/A_Folkhalsodata_A_Mo8_Halsoutfall_09Riskfakt_09.01overfet/].
16. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):187-94.
17. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITYEXECUTIVE SUMMARYComplete Guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocr Pract*. 2016;22(7):842-84.
18. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66.
19. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol*. 2020;75(2):235-51.
20. Götalandsregionen: LiV. Reklistan 2024, Diabetes typ 2 och obesitas 2024 [updated 2024. Available from: https://reklistan.vgregion.se/#/advice/Diabetes/Diabetes_typ_2_och_obesitas].
21. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
22. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):959-67.
23. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *Bmj*. 2019;366:l4570.
24. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health*. 2018:1-11.
25. Churuangasuk C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*. 2022;65(1):14-36.
26. Furlow EA, Anderson JW. A systematic review of targeted outcomes associated with a medically supervised commercial weight-loss program. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(8):1417-21.
27. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and

- their combination: a five-year perspective. *Int J Obes*. 1989;13 Suppl 2:39-46.
28. Consensus Development Conference Panel NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med*. 1991;115(12)::956-61.
29. Goodrick GK, Poston WS, 2nd, Foreyt JP. Methods for voluntary weight loss and control: update 1996. *Nutrition*. 1996;12(10):672-6.
30. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020;324(9):879-87.
31. Scandinavian Obesity Surgery Registry SOReg Årsrapport 2022-Del 1. 2022 2023-06-01.
32. Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(11):741-50.
33. Kassir R, Debs T, Blanc P, Gugenheim J, Ben Amor I, Boutet C, Tiffet O. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. *Int J Surg*. 2016;27:77-81.
34. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid obesitas - Kunskapsunderlag bilaga. 2023.
35. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid obesitas - Prioriteringsstöd till beslutsfattare och chefer 20232023 2023-04.
36. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*. 2000;20(3):270-9.
37. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998;352(9123):167-72.
38. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(3):235-42.
39. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P t*. 2016;41(3):164-72.
40. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
41. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.
42. Campbell JE, Müller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab*. 2023;35(9):1519-29.

43. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
44. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
45. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S, Christensen MB, Rosenkilde MM, Holst JJ, et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides*. 2020;125:170183.
46. Thondam SK, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. The influence of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) on human adipose tissue and fat metabolism: Implications for obesity, type 2 diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Peptides*. 2020;125:170208.
47. Chetty AK, Rafi E, Bellini NJ, Buchholz N, Isaacs D. A Review of Incretin Therapies Approved and in Late-Stage Development for Overweight and Obesity Management. *Endocr Pract*. 2024;30(3):292-303.
48. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management 2023 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>].
49. Vårdgivarwebben: BEVG. Beslutsstöd övervikt och obesitas 2023 [updated 2023-12-21. Available from: <https://www.vgregion.se/beslutstodfetma>].
50. Yanovski SZ, Yanovski JA. Approach to Obesity Treatment in Primary Care: A Review. *JAMA Intern Med*. 2024.
51. Arksey H, & O'Malley, L. . Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. 2005.
52. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
53. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613-26.
54. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2909-18.
55. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment with Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults with Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38-48.
56. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-98.

57. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, Goh RSJ, Lin C, Anand VV, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2023;47(8):677-85.
58. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev*. 2023;24(3).
59. de Mesquita YLL, Pera Calvi I, Reis Marques I, Almeida Cruz S, Padrao EMH, Carvalho PEP, et al. Efficacy and safety of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide for weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(10):883-92.
60. Rohani P, Malekpour Alamdari N, Bagheri SE, Hekmatdoost A, Sohoulí MH. The effects of subcutaneous Tirzepatide on obesity and overweight: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*. 2023;14.
61. Shridharani SM, Kohan J. The Emerging Role of Injectable Weight Loss Medications in Plastic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J*. 2024;44(1):68-79.
62. Lin F, Yu B, Ling B, Lv G, Shang H, Zhao X, et al. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PLoS ONE*. 2023;18(5 May).
63. Novograd J, Mullally JA, Frishman WH. Tirzepatide for Weight Loss: Can Medical Therapy "Outweigh" Bariatric Surgery? *Cardiol Rev*. 2023;31(5):278-83.
64. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. Recent advances in peptide-based therapies for obesity and type 2 diabetes. *Peptides*. 2024;173.
65. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obe Met Syndr*. 2023;32(1):25-45.
66. Gallwitz B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13.
67. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):525-36.
68. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity*. 2023;31(1):96-110.
69. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. 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*. 2021;398(10295):143-55.
70. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15.
71. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and

- increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-24.
72. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-45.
73. le Roux CW, Hankosky ER, Wang D, Malik R, Yu M, Hickey A, et al. Tirzepatide 10 and 15 mg compared with semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: An indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(9):2626-33.
74. Salmen T, Serbanoiu LI, Bica IC, Serafinceanu C, Muzurović E, Janez A, et al. A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11).
75. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14.
76. Tobaiqy M, Elkout H. Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database. *Int J Clin Pharm*. 2024;46(2):488-95.
77. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S245-52.
78. Samuel SM, Varghese E, Kubatka P, Büsselberg D. Tirzepatide-Friend or Foe in Diabetic Cancer Patients? *Biomolecules*. 2022;12(11).
79. Regazzo D, Bertazza L, Galletta E, Barollo S, Mondin A, Zovato S, et al. The GIP/GIPR axis in medullary thyroid cancer: clinical and molecular findings. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(5):273-84.
80. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024.
81. from: S-MNIfcgA. SURMOUNT-MMO (NCT05556512). Information from clinicaltrials.gov. Available from: [2024-04-29]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512>.
82. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3298176 (Tirzepatide) For the Maintenance of Body Weight Reduction in Participants Who Have Obesity or Overweight With Weight-Related Comorbidities 2024 [2024-05-20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047548?term=surmount&intr=tirzepatide&rank=6>.
83. Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, Dunn JP, Weaver T, Grunstein R, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. *Contemp Clin Trials*. 2024;141:107516.
84. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and

- atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2024;267:1-11.
85. Nguyen T, Wong E, Cope R. Evaluating the Efficacy and Pharmacoeconomics of Semaglutide and Tirzepatide in the Setting of Obesity. *Am J Ther.* 2023;30(4):e347-e52.
86. Azuri J, Hammerman A, Aboalhasan E, Sluckis B, Arbel R. Tirzepatide versus semaglutide for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus: A value for money analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(4):961-4.
87. Gómez Lumbreras A, Tan MS, Villa-Zapata L, Ilham S, Earl JC, Malone DC. Cost-effectiveness analysis of five anti-obesity medications from a US payer's perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(6):1268-76.
88. from: S-NIfcgA. SURMOUNT-5 (NCT05822830). Information from clinicaltrials.gov. Available from: [2024-04-29]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822830>.
89. ClinicalTrials.gov:. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Overweight (SURMOUNT-CN) (SURMOUNT-CN) 2024 [2024-05-20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05024032?term=surmound&intr=tirzepatide&rank=2>.
90. ClinicalTrials.gov:. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity Disease (SURMOUNT-J) 2023 [2024-05-20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04844918?term=surmound&intr=tirzepatide&rank=1>.
91. Teague M, Martinez A, Walker E, El-Rifai M, Carris NW. Use and Interchange of Incretin Mimetics in the Treatment of Metabolic Diseases: A Narrative Review. *Clin Ther.* 2023;45(3):248-61.
92. Mehta T, Fontaine KR, Keith SW, Bangalore SS, de los Campos G, Bartolucci A, et al. Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States. *Obes Rev.* 2014;15(8):619-29.
93. Johnson VR, Anekwe CV, Washington TB, Chhabria S, Tu L, Stanford FC. A Women's health perspective on managing obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:11-6.
94. Skelley JW, Swearengen K, York AL, Glover LH. The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2024;64(1):204-11.e4.
95. Carrasco D, Thulesius H, Jakobsson U, Memarian E. Primary care physicians' knowledge and attitudes about obesity, adherence to treatment guidelines and association with confidence to treat obesity: a Swedish survey study. *BMC Prim Care.* 2022;23(1):208.
96. Mathur MB, Mathur VS. Primary Care Physicians' Perceptions of the Effects of Being Overweight on All-cause Mortality. *Epidemiology.* 2023;34(3):e19-e20.
97. Kirk SFL RSX, Alberga AS, Russell-Mayhew, S.:. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Reducing Weight Bias in Obesity Management, Practice and Policy. Available from: [Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/weightbias>].

98. Nadolsky K, Addison B, Agarwal M, Almandoz JP, Bird MD, DeGeeter Chaplin M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Addressing Stigma and Bias in the Diagnosis and Management of Patients with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease and Assessing Bias and Stigmatization as Determinants of Disease Severity. *Endocr Pract.* 2023;29(6):417-27.
99. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond).* 2024.
100. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-26.

Tabell 1. Studie, intervention, patientantal/antal inkluderade studier, studieduration, population, studiedesign, ålder, kön, vikt och BMI

Studie, år publicerad	Intervention	Patient-antal	Studieduration	Population	Studie-design	Ålder	Kvinnligt kön (%)	Vikt (kg)	BMI
Jastreboff AM, et al. 2022 (Surmount 1)	Tirzepatid 5 mg	630	72 veckor	Vuxna över 18 år, BMI ≥ 30 eller BMI ≥ 27 vid förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet som rapporterat en eller fler misslyckade försök att gå ned i vikt med diet.	RCT	45,6	67,6	102,9	37,4
	Tirzepatid 10 mg	636				44,7	67,1	105,8	38,2
	Tirzepatid 15 mg	630				44,9	67,5	105,6	38,1
	Placebo	643				44,4	67,8	104,8	38,2
Garvey WT, et al. 2023 (Surmount 2)	Tirzepatid 10 mg	312	72 veckor	Vuxna över 18 år med BMI ≥ 27 , diabetes mellitus typ 2 med HbA1c 53-86 mmol/mol med stabil terapi med antingen enbart träning och diet eller oral blodsockersänkande medicin.	RCT	54,3	51	100,9	36,0
	Tirzepatid 15 mg	311				53,6	51	99,6	35,7
	Placebo	315				54,7	50	101,7	36,6
Wadden TA, et al. 2023 (Surmount 3)	Tirzepatid 10 mg eller 15mg	287	12 veckors livsstilsintervention	Vuxna över 18 år med BMI ≥ 30 eller ≥ 27 vid förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet som gick ned $\geq 5,0\%$ i vikt efter 12-veckors intensiv livsstilsintervention	RCT	45,4	63,1	110,1*	38,7*
	Placebo	292	72 veckor läkemedelsbehandling			45,7	62,7	108,9*	38,4*
Aronne LJ, et al. 2024 (Surmount 4)	Tirzepatid (maximalt accepterad dos) 10 mg eller 15mg	335	36 veckor Tirzepatid	Vuxna över 18 år, med BMI ≥ 30 eller ≥ 27 vid förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet,	RCT	49	70,4	107,3****	38,4****
	Placebo	335	52 veckor Tirzepatid eller placebo					84,6****	30,3****
De Mesquita Y.L.L., et al. 2023	Tirzepatid 5 mg	6 RCT 4036 deltagare	12-72 veckor	RCT med Tirzepatid 5 mg, 10 mg och 15 mg, jämfört med placebo och viktförändring. Intervention under minst 12 veckor.	Meta-analys	44,4-63,7	17,9-67,8	84,8-105,8	30,8-38,2
	Tirzepatid 10 mg								
	Tirzepatid 15 mg								
	Placebo								
Rohani, P., et al. 2023	Tirzepatid 1 mg, 5 mg, 10 mg och 15 mg	8 RCT 7062 deltagare	26-72 veckor	RCT med Tirzepatid till vuxna. Förekomst av kontrollgrupp som fick placebo eller insulin. Vikt, midjemått och BMI fanns med före och efter studien.	Systematic review and meta-regression analysis	45-63,4	38-69	-	31,6-
	Placebo								37,9
Alkhezi, O. S. et al. 2023	Tirzepatid 10 mg	7 RCT 12 371 deltagare	52-72 veckor	RCT jämförde effekt av GLP-1 receptor agonister med varandra eller placebo, utfallsmått viktnedgång vid obesitas utan diabetes, studietid minst 52 veckor.	Meta-analys	44-49	65-88	103-114	-
	Tirzepatid 15 mg								
	Semaglutid 2,4 mg								
	Semaglutid 0,4 mg								
	Liraglutid 3 mg								
Placebo									

Tan, B., et al. 2023	Tirzepatid 5 mg	7 RCT 5 905 deltagare		RCT, vuxna ≥ 18 år med övervikt eller obeistas med eller utan DMT2. Ingen användning av annat läkemedel för viktne g ång än tirzepatid och kontroll läkemedel, vikt rapporterad för alla deltagare	Systematisk review och meta-analys	54,95	-	95,50	34,47
	Tirzepatid 10 mg								
	Tirzepatide 15 mg								
	Insulin, Semaglutid, Placebo								
Shridharani, S.M.et al. 2024	GLP-1 receptor agonister	16 RCT 10 492 deltagare	8-72 veckor	RCT som jämför behandling och effekt av viktne g ång vid behandling med SGLT-2 hämmare och GLP-1 receptor agonister jämfört med placebo.	Systematisk review	-	-	-	27-50
	SGLT-2 hämmare								
	Placebo								
Lin, F. et al. 2023	Tirzepatid 5 mg	10 RCT 9 873 deltagare	12-72 veckor	RCT, vuxna med obesitas med eller utan DMT2, Tirzepatid som intervention med placebo eller diabetesläkemedel som kontroll. Effektmått vikt.	Systematisk review/meta-analys	44,4 – 63,8	17,5-90	-	-
	Tirzepatid 10 mg								
	Tirzepatid 15 mg								
	Placebo								

Data presenterad som medelvärde. För systematisk review och meta-analys anges högsta och lägst medelvärde i ingående studier.

*Vikt och BMI innan studiens start av 12 veckors intensiv livsstilsintervention

** Vikt och BMI efter att genomfört 12 veckors intensiv livsstilsintervention innan start av behandling med Tirzepatid 10/15 mg eller placebo.

*** Vikt och BMI innan studiens start av 36 veckors behandling med Tirzepatid

**** Vikt och BMI efter att genomfört 36 veckors behandling med Tirzepatide

Tabell 2. Studie, intervention, resultat, biverkningar och slutsats

Studie, år publicerad	Intervention	Resultat – viktförändring (%)	Biverkningar	Slutsats
Jastreboff AM, et al. 2022 (Surmount 1)(52)	Tirzepatid 5 mg	-15,0%	Tirzepatid 5mg, 10 mg, 15 mg och placebo: Illamående (24,6%, 33,3 %, 31,0% och 9,5%) Diarré (18,7%, 21,2%, 23,0% och 7,3 %) Förstoppning (16,8%, 17,1%, 11,7% och 5,8%)	Tirzepatid med doserna 5 mg, 10 mg och 15 mg gav upphov till en påtaglig och bibehållen minskning i kroppsvikt jämfört med placebo bland deltagarna med obesitas.
	Tirzepatid 10 mg	-19,5%		
	Tirzepatid 15 mg	-20,9%		
	Placebo	-3,1%		
Garvey WT, et al. 2023 (Surmount 2)(53)	Tirzepatid 10 mg	-12,8%	Tirzepatid 10 mg, 15 mg och placebo: Illamående (20%, 22 % och 6 %) Diarré (20%, 22% och 9 %) Kräkningar (11%, 13% och 3%)	Bland vuxna med DMT2 och obesitas visar veckovis behandling med Tirzepatid 10 mg och 15 mg en påtaglig och kliniskt meningsfull minskning i kroppsvikt med en säkerhetsprofil som liknar andra inkretinbaserade läkemedel för viktnedgång.
	Tirzepatid 15 mg	-14,7%		
	Placebo	-3,2%		
Wadden TA, et al. 2023 (Surmount 3)(54)	Tirzepatid 10 mg/15mg	-18,4%	Tirzepatid 10 mg/15 mg och placebo: Illamående (39,7% och 14,0 %) Diarré (31,0% och 9,2 %) Förstoppning (23,0% och 6,8%)	Tirzepatid gav en påtaglig ytterligare minskning i kroppsvikt bland deltagare som åstadkommit $\geq 5,0\%$ viktnedgång med intensiv livsstilsintervention.
	Placebo	+2,5%		
Aronne LJ, et al. 2024 (Surmount 4)(55)	Tirzepatid 10 mg/15mg	Vecka 0-36: -20,9% Vecka 36-88: -5,5% Vecka 0-88: -25,3%	Tirzepatid 10 mg/15 mg och placebo: Illamående (8,1% och 2,7%) Diarré (10,7% och 4,8%) Kräkningar (5,7% och 1,2%)	Bland deltagarna med obesitas och övervikt leder avslutad behandling med Tirzepatid till påtaglig uppgång av tidigare viktminskning medan fortsatt behandling behöll och förstärkte den initiala viktminskningen.
	Placebo	Vecka 0-36: -20,9% Vecka 36-88: +14,0% Vecka 0-88: -9,9%		
De Mesquita Y.L.L., et al 2023(59)	Tirzepatid 5 mg	-7,7 kg, -8,1%*	Tirzepatid 15 mg oddsratio jämfört med placebo Illamående OR 4,2 ((2,4, 7,5) Kräkningar OR 7,0 (4,3, 11,4) Diarré OR 2,8 (1,6, 4,9)	Resultatet stödjer att Tirzepatid leder till påtaglig viktnedgång och utgör ett värdefullt terapeutiskt alternativ vid viktnedgång trots ökning av gastrointestinala biverkningar.
	Tirzepatid 10 mg	-11,6 kg, -11,9%*		
	Tirzepatid 15 mg	-11,8 kg, -12,4%*		
	Placebo			
Rohani, P., et al. 2023(60)	Tirzepatid 1 mg, 5 mg, 10 mg och 15 mg	-11,34 kg BMI -3,11	Ej rapporterat	Tirzepatid har signifikant effekt på viktkontroll med minskning av kroppsvikt, BMI och midjemått. Den fördelaktiga effekten är högst vid högre doser och längre duration av Tirzepatid.
	Placebo	Midjemått -7,24 cm *		
Alkhezi, O. S. et al. 2023(58)	Tirzepatid 10 mg	-22,00 kg, -17,79%*	Ej rapporterat	Trots att alla GLP-1 receptoragonister leder till signifikant viktnedgång var Tirzepatid associerad med bättre resultat med jämförbar säkerhetsprofil.
	Tirzepatid 15 mg	-20,81 kg, -16,39%*		
	Semaglutid 2,4 mg	-12,79 kg, -12,66%*		
	Semaglutid 0,4 mg	-12,27 kg, -11,12%*		

	Liraglutid 3 mg	-5,2kg, -4,77%*		
	Placebo	-		
Tan, B., et al. 2023(57)	Tirzepatid 5 mg	-7,2 kg	Gastrointestinala biverkningar 18,42 % Diarré 16,02 % Illamående 10,24 %	Tirzepatid har en signifikant potential som ett läkemedel för viktminskning bland patienter med övervikt och obesitas med liten ökning av biverkningar jämfört med andra viktreducerande läkemedel.
	Tirzepatid 10 mg	-10,18 kg		
	Tirzepatid 15 mg	-11,77 kg		
	Insulin, Semaglutid, Placebo	-		
Shridharani, S.M.et al. 2023(61)	GLP-1 receptor agonister:	Tirzepatid 15 mg -20,9% Semaglutid 2,4 mg 15,8% Liraglutid 3,0 mg -6,4%	Ej rapporterat	SGLT-2 hämmare och GLP-1 receptor agonister är effektiva behandlingar mot övervikt och fetma varav Tirzepatid 15 mg ger den största viktneigången under studieperioden. Fler RCT behövs för att värdera den optimala behandlingen vid obesitas.
	SGLT-2 hämmare:	Canagliflozin 300 mg och Phentermin 15 mg -6,9% Licogliflozin 150 mg -4,16% Dapagliflozin och exenatide 2mg -4,19% Empagliflozin 10 mg -6,9kg		
	Placebo			
Lin, F. et al. 2023(62)	Tirzepatid 5 mg	-7,52 kg	Diarré, illamående, kräkningar och nedsatt aptit vanligt särskilt vid högre doser men jämförbart med andra GLP-1 receptor agonister.	Tirzepatid kan påtagligt minska vikten vid diabetes mellitus typ 2 och bland patienter med obesitas. Det är ett potentiellt läkemedel för viktneigång men vi behöver vara vaksamma kring dess gastrointestinala effekter.
	Tirzepatid 10 mg	-10,48 kg		
	Tirzepatid 15 mg	-10,91 kg		
	Placebo	-		

* läkemedelsintervention vs placebo
DMT2-diabetes mellitus typ 2.