

Voor u gelezen

Gewichtstoename na stoppen van een GLP-1-analoog: een factor om rekening mee te houden

Talrijke gegevens wijzen er op dat het gewicht snel opnieuw toeneemt na stoppen van een GLP-1-analoog (liraglutide, semaglutide, tirzepatide). Een systematische review met meta-analyse, gepubliceerd in BMJ, levert bijkomende informatie over dit fenomeen. Ondanks de beperkingen levert deze publicatie een signaal waarover patiënten moeten worden geïnformeerd.

Kernboodschappen

- In deze meta-analyse bij patiënten met obesitas of overgewicht trad een snellere gewichtstoename op (+0,3 kg extra/maand) in de groep van patiënten die een medicamenteuze interventie waren gestopt dan in de controlegroep (die meestal een placebo hadden gekregen).
- De gewichtstoename was nog sneller bij subgroepanalyse beperkt tot de meest recente GLP-1-analogen semaglutide en tirzepatide (+0,8 kg extra/maand), die geassocieerd zijn met het grootste gewichtsverlies tijdens de behandelingsfase.
- Indirecte vergelijking suggereert dat de gewichtstoename na stoppen van een medicamenteuze interventie sneller verloopt dan na stoppen van een niet-medicamenteuze interventie. Dit resultaat lijkt onafhankelijk van de mate van gewichtsverlies tijdens de behandelingsfase.
- **Commentaar van het BCFI:** Deze meta-analyse levert ondanks de beperkingen een belangrijk signaal. De snelle gewichtstoename na het stoppen van GLP-1-analogen lijkt enerzijds te pleiten voor een chronisch gebruik van deze geneesmiddelen, maar anderzijds zijn er de onzekerheden over de langetermijnrisico's. Ook de slechte gastro-intestinale tolerantie, die vaak leidt tot stopzetting van de behandeling, en de hoge kostprijs, moeten in rekening worden gebracht. Deze elementen rechtvaardigen dat patiënten worden geïnformeerd over de mogelijke gevolgen van het stopzetten van de behandeling.

Waarom is deze studie belangrijk?

Talrijke gegevens tonen dat na stopzetten van een behandeling van obesitas het gewicht vaak geleidelijk opnieuw toeneemt tot het oorspronkelijke gewicht.¹ Dit fenomeen is een belangrijke belemmering voor een duurzame aanpak van obesitas. Met de GLP-1-analogen (liraglutide, semaglutide, evenals de gecombineerde GIP/GLP-1-analoog tirzepatide) verloopt deze gewichtstoename snel.^{2,3,4}

Een systematische review met meta-analyse, gepubliceerd in BMJ, levert hierover bijkomende informatie.^{5,6} De gewichtstoename na het stoppen van verschillende medicamenteuze behandelingen tegen obesitas, waaronder GLP-1-analogen, werd vergeleken bij volwassenen met obesitas of overgewicht. Deze informatie is belangrijk, aangezien gegevens uit de praktijk suggereren dat een groot deel van de patiënten de behandeling met een GLP-1-analoog stopzetten binnen het jaar na de start ervan.¹

Opzet van de studie

- **Studie-opzet:** systematische review met **meta-analyse** van klinische studies (gerandomiseerd, niet-gerandomiseerd, met één arm) en cohortstudies (prospectief of retrospectief).⁵
- **Doel van de studie:** Het kwantificeren en vergelijken van de mate van gewichtstoename na het stopzetten van anti-obesitasmedicatie bij volwassenen met overgewicht of obesitas.
- **Interventie:** anti-obesitasmedicatie: GLP-1-analogen (semaglutide, tirzepatide, liraglutide, cagrilintide); orlistat ; een aantal geneesmiddelen die niet vergund zijn in België voor gebruik bij obesitas (fentermine, diethylpropionhydrochloride, fenfluramine, dexfenfluramine, rimonabant, sibutramine, lorcaserin, topiramaat). In de meeste studies werd als aanvulling op het onderzochte geneesmiddel een niet-medicamenteuze aanpak (aanpassing van de levensstijl) voorgesteld. Deze

niet-medicamenteuze aanpak varieerde in omvang en intensiteit tussen de studies.

- **Controle:** voornamelijk placebo, soms een niet-medicamenteuze interventie
- **Populatie:** aantal geïncludeerde studies = 37, vooral RCT's; n = 9 341 deelnemers.
 - gemiddelde behandelingsduur: 39 weken (11 tot 176).
 - gemiddelde follow-upduur na stoppen van de behandeling: 32 weken (4 tot 104).
 - er was 1 observationele studie met een follow-up van 2 jaar na stoppen van de behandeling.
 - NB: geen details vermeld over de eigenschappen van de geïncludeerde patiënten (initiële BMI, comorbiditeiten).
- **Primair eindpunt:** maandelijkse gewichtstoename (kg/maand) vanaf het stoppen van de behandeling. Werden geëvalueerd:
 - Het verloop van het gewicht in de interventiegroep, zowel vanaf de start van de behandeling als vanaf het stopzetten ervan.
 - Het verschil in het verloop van het gewicht tussen de interventiegroepen en de controlegroepen.
 - Voor deze twee evaluaties werden vooraf gespecificeerde **subgroepanalyses** uitgevoerd, waarbij de analyse beperkt werd tot
 - de geneesmiddelen die inwerken op incretines (liraglutide, cagrilintide, semaglutide en tirzepatide);
 - de meest recente anti-obesitasgeneesmiddelen (semaglutide en tirzepatide).
- **Secundaire eindpunten:** evolutie van de cardiometabole parameters (HbA1c, glykemie nuchter, systolische en diastolische arteriële bloeddruk, totaal cholesterol, triglyceriden).
- **Een indirecte vergelijking met de gewichtstoename na het stopzetten van een niet-medicamenteuze interventie**, op basis van gegevens uit een andere meta-analyse⁷, werd uitgevoerd. Deze meta-analyse⁷ had als doel om de impact te evalueren van gewichtstoename na stoppen van niet-medicamenteuze interventies op cardio-metabole ziekten.

Resultaten in het kort

- Gewichtstoename na stoppen van een medicamenteuze behandeling versus controle (enkel gegevens uit RCT's)
 - **Globale vergelijking (medicatie versus controle):**
 - verschil: +0,3 kg extra/maand (95%-BI: 0,3 tot 0,4);
 - geschatte tijd tot terugkeer naar het gewicht vóór de medicamenteuze interventie: 1,4 jaar.
 - **Subgroep incretines (versus controle):**
 - verschil: +0,6 kg extra/maand (95%-BI: 0,4 tot 0,8);
 - geschatte tijd tot terugkeer naar het gewicht vóór de medicamenteuze interventie: 1,1 jaar.
 - **Subgroep recente geneesmiddelen (semaglutide, tirzepatide) (versus controle):**
 - verschil: +0,8 kg extra/maand (95%-BI: 0,6 tot 0,9);
 - geschatte tijd tot terugkeer naar het gewicht vóór de medicamenteuze interventie: 1,3 jaar.
- **Gewichtstoename na stoppen van de medicamenteuze interventie versus stoppen van niet-medicamenteuze interventies (indirecte vergelijking):**
 - Verschil: +0,3 kg extra/maand (95%-BI: 0,22 tot 0,34; p < 0,001).
 - De geschatte tijd tot terugkeer naar het gewicht vóór de interventie bedroeg gemiddeld 1,7 jaar (95%-BI: 1,3 tot 2,1) wanneer het ging om een medicamenteuze interventie, en gemiddeld 3,9 jaar (95%-BI: 2,8 tot 4,9) wanneer het ging om een niet-medicamenteuze interventie.
 - Een sensitiviteitsanalyse, gebaseerd op een identiek initieel gewichtsverlies (5, 10 of 15 kg) tijdens de behandelingsfase, wijst er op dat gewichtstoename systematisch sneller verloopt na stoppen van medicamenteuze interventies dan na stoppen van niet-medicamenteuze interventies (P<0,001). Dit resultaat suggereert dat de snellere gewichtstoename na het stopzetten van medicatie niet kan worden toegeschreven aan een groter initieel gewichtsverlies met medicatie in vergelijking met een niet-medicamenteuze interventie. Aangezien het om een indirecte vergelijking gaat, en dus om verschillende populaties, kunnen ook andere parameters dit verschil beïnvloeden.
- **Cardiometabole parameters na stoppen van een medicamenteuze behandeling versus controle**
 - Er wordt een verbetering van de cardiometabole parameters vastgesteld tijdens de behandelingsfase.
 - Na het stoppen van de medicamenteuze behandeling voorspelt het model een terugkeer naar de waarden van vóór het gewichtsverlies:
 - binnen enkele maanden voor nuchtere glykemie, systolische bloeddruk, totaal cholesterol en triglyceriden.
 - binnen de 1,4 jaar ongeveer voor diastolische bloeddruk en HbA1c.
 - Er werd geen vergelijking met de niet-medicamenteuze interventies uitgevoerd. In de *Discussion* vermelden de auteurs echter dat voor de niet-medicamenteuze interventies het cardiometabole voordeel na stoppen gedurende 5

jaar behouden blijft (op basis van de meta-analyse over niet-medicamenteuze interventies⁷), wat niet het geval is met de medicamenteuze interventies.

Beperkingen van de studie

- Slechts de helft van de onderzochte geneesmiddelen is beschikbaar in België, maar deze in België beschikbare geneesmiddelen betreffen wel 80% van de geïncludeerde patiënten. De meest recente GLP-1-analogen (semaglutide en tirzepatide) betreffen slechts 37% van de geïncludeerde patiënten, met een follow-upduur na stopzetting van maximum 1 jaar.
- In 7 van de 35 geïncludeerde RCT's werd na het studie-einde enkel de interventiegroep opgevolgd, niet de controlegroep. Ze werden daarom uitgesloten van de globale vergelijking (medicamenteuze behandeling versus controle).
- De follow-upduur na stoppen van de medicamenteuze interventies bedroeg gemiddeld slechts 32 weken, en bedroeg in de RCT's maximum 60 weken. Analyses voorbij deze follow-upduur zijn louter extrapolaties.
- Slechts 12 van de 37 geïncludeerde studies hebben een laag risico op bias.
- De vergelijking van de gewichtstoename na stoppen van medicamenteuze interventies versus niet-medicamenteuze interventies is indirect. De gegevens over niet-medicamenteuze interventies komen immers uit een andere meta-analyse⁷. Deze resultaten moeten dan ook voorzichtig worden geïnterpreteerd gezien de mogelijke verschillen tussen de vergeleken populaties (met name qua mate ernst van de obesitas en comorbiditeiten).

Commentaren van het BCIP

De snellere **gewichtstoename** na stoppen van een GLP-1-analoog in vergelijking met de controlegroep is een belangrijk signaal uit deze meta-analyse. De (indirecte) vergelijking tussen medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies suggereert dat - bij een gelijk gewichtsverlies - het gewicht sneller toeneemt na het stoppen van een medicamenteuze interventie. De gegevens over de recente GLP-1-analogen (semaglutide en tirzepatide), die momenteel het meest worden gebruikt, zijn nog te beperkt. Bijkomende studies waarin medicamenteuze interventies worden vergeleken met niet-medicamenteuze interventies, en die de meest recente geneesmiddelen omvatten, zijn noodzakelijk.

De evolutie van de **cardiometabole parameters** in deze meta-analyse is eveneens zorgwekkend. De verbetering die tijdens de behandelingsfase wordt vastgesteld, blijft niet behouden na het stoppen van de medicatie, en de extrapolaties wijzen op een snelle terugkeer naar de initiële waarden (binnen enkele maanden tot anderhalf jaar ongeveer, naargelang de parameter). Een post-hoc analyse van de SURMOUNT-4 studie (die het stoppen van tirzepatide evalueert en in deze meta-analyse is opgenomen) vindt dat de cardiometabole parameters des te sterker verslechterden naarmate de gewichtstoename na stoppen groter was.⁸ De meta-analyse over niet-medicamenteuze interventies toont daarentegen een aanhoudend voordeel op de cardiometabole parameters tot 5 jaar na stoppen, ondanks gewichtstoename.⁷ Dit schijnbaar verschil vereist verder onderzoek.

Een editoriaal bij de hier besproken meta-analyse herinnert er aan dat **niet-medicamenteuze interventies de hoeksteen blijven van de aanpak van obesitas**.¹ Deze interventies vereisen voor de meeste patiënten ondersteuning, onafhankelijk van het gebruik van medicatie.⁶

Het BCFI is van oordeel dat het duidelijke gewichtsverlies tijdens behandeling met GLP-1-analogen moet worden afgewogen tegen de vele onzekerheden over hun langdurig gebruik. Patiënten moeten duidelijk worden geïnformeerd over de mogelijke gevolgen van het stopzetten van een GLP-1-analoog, zowel op hun gewicht als op de cardiometabole parameters. Het belang van levensstijlaanpassingen moet eveneens worden benadrukt. De risico-batenverhouding van langdurige behandeling kan gerechtvaardigd zijn bij patiënten met ernstige obesitas en geassocieerde complicaties, maar is twijfelachtiger wanneer een matig gewichtsverlies beoogd wordt. Dit geldt nog sterker bij louter cosmetisch gebruik. Er zijn bijkomende studies van betere kwaliteit nodig om de effecten op middellange en lange termijn van een behandeling met GLP-1-analogen te evalueren, gezien hun grootschalig gebruik. Ook de gevolgen na stoppen van GLP-1-analogen moeten beter worden onderzocht, vooral omdat veel patiënten de behandeling stoppen, soms wegens slechte tolerantie of de hoge kostprijs.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Dulaglutide: Trulicity® (indicatie diabetes, zie Repertorium)
- Liraglutide: Victoza® (indicatie diabetes, zie Repertorium); Saxenda® (indicatie obesitas, zie Repertorium)
- Semaglutide: Ozempic®, Rybelsus® (indicatie diabetes, zie Repertorium) ; Wegovy® (indicatie obesitas, zie Repertorium)

- Tirzepatide: Mounjaro® (indicatie diabetes en obesitas, zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Sun Q. Editorial: Weight regain after cessation of GLP-1 drugs. Weight management drugs are no magic bullets for treating obesity. *BMJ* 2026;392:r2586 (<http://doi.org/10.1136/bmj.r2586>)
- 2 Wadden TA, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1443-51. doi: 10.1038/ijo.2013.120. Epub 2013 Jul 1. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1514. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jan;39(1):187. doi: 10.1038/ijo.2014.88. PMID: 23812094.
- 3 Rubino D, et al. 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*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.
- 4 Aronne LJ, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.
- 5 West S, Scragg J, Aveyard P et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2026;392:e085304 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2025-085304>).
- 6 West S, Koutoukidis DA et Jebb SA. Opinion: Weight loss drugs are effective, but can healthcare systems afford them? *BMJ* 2026;392:s24 (<http://doi.org/10.1136/bmj.s24>)
- 7 Hartmann-Boyce J, Theodoulou A, Oke J et al. Long-Term Effect of Weight Regain Following Behavioral Weight Management Programs on Cardiometabolic Disease Incidence and Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2023;16:e009348. (DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009348)
- 8 Horn DB, et al. Cardiometabolic Parameter Change by Weight Regain on Tirzepatide Withdrawal in Adults With Obesity: A Post Hoc Analysis of the SURMOUNT-4 Trial. *JAMA Intern Med*. 2026 Feb 1;186(2):157-167. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.6112. PMID: 41284285; PMCID: PMC12645400.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.