

Hvad er evidensen for brug af Wegovy til behandling af overvægt i almen praksis

ET LITTERATURSTUDIUM

AF: CHRISTIAN HELLSTRÖM BACK, ELIAS BROBERG RASMUSSEN, HEIDI
KASTEN KONGSTAD OG ANDREAS RAUFF MORTENSEN

Indledning

Svær overvægt udgør et stigende sundhedsproblem i Danmark, hvor andelen af svært overvægtige personer ($\text{BMI} \geq 30$) er steget fra 14% i 2010 til 19% i 2021 (15). Overvægt er en selvstændig risikofaktor for udvikling af diabetes, hypertension, dyslipidæmi, ledsygdomme og søvnapnø (16). Desuden har svært overvægtige patienter sammenlignet med normalvægtige og moderate overvægtige personer (BMI 20-30) øget sygefravær, flere kontakter i almen praksis, flere somatiske indlæggelser og øget dødelighed (15). Som kommende speciallæger i almen medicin ser vi derfor på daglig basis overvægtige patienter i klinikken bl.a. i forbindelse med årskontroller for kroniske lidelser.

Den non-kirurgiske behandling af overvægt har traditionelt været opdelt i livstilsintervention (kost, motion) og medicinsk behandling. Der er dog tidligere kun set beskeden effekt af den medicinske behandling i tillæg til livstilsintervention med et vægttab på 3-6% af kropsvægten efter 1 år ved brug af appetithæmmende midler (Bupropion-naltrexon og liraglutid) eller malabsorptiva (orlistat) (11).

Siden slutningen af 2022 har GLP-1 analogen semaglutid (Wegovy) været godkendt til salg i Danmark som tillægsbehandling til livstilsintervention til behandling af svær overvægt og overvægt ($\text{BMI} \geq 27$) med vægtrelateret komorbiditet i en dosering på 2,4 mg/uge (10;12). Der er vist et gennemsnitligt vægttab efter godt 1 års behandling på 15% af kropsvægten ved brug af Wegovy sammenlignet med kun 2 % ved placebo (1;4). I almen praksis opleves derfor et stigende antal patienter, der henvender sig om muligheden for brug af Wegovy med henblik på vægttab (9). DSAM har udsendt et nyhedsbrev omkring anbefalinger af brug semaglutid med henblik på vægttab, der forligger dog ingen klinisk og letanvendelig guideline fra DSAM til brug i klinikken (9). Det er derfor en udfordring at vejlede og behandle patienterne bedst muligt i den kliniske hverdag, når de henvender sig med et ønske om vægttab ved brug af Wegovy. Formålet med denne forskningstræningsopgave var derfor at udvikle en guideline for Wegovy behandling til vægttab i almen praksis. Vi ønskede samtidig at belyse hvilken evidens, der var for vægttab, opstart, monitorering og behandling med Wegovy mod overvægt og svær overvægt.

Metode

Forskningstræningsopgaven blev lavet som et litteraturstudie, med det formål at finde det mest relevante litteratur til at underbygge en klinisk guideline for Wegovy. Vi begrænsede vores søgning til databasen, Pubmed med følgende søgestreng:

Søgestreng pubmed: (("Obesity"[Mesh]) AND ((wegovy))) NOT ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh])

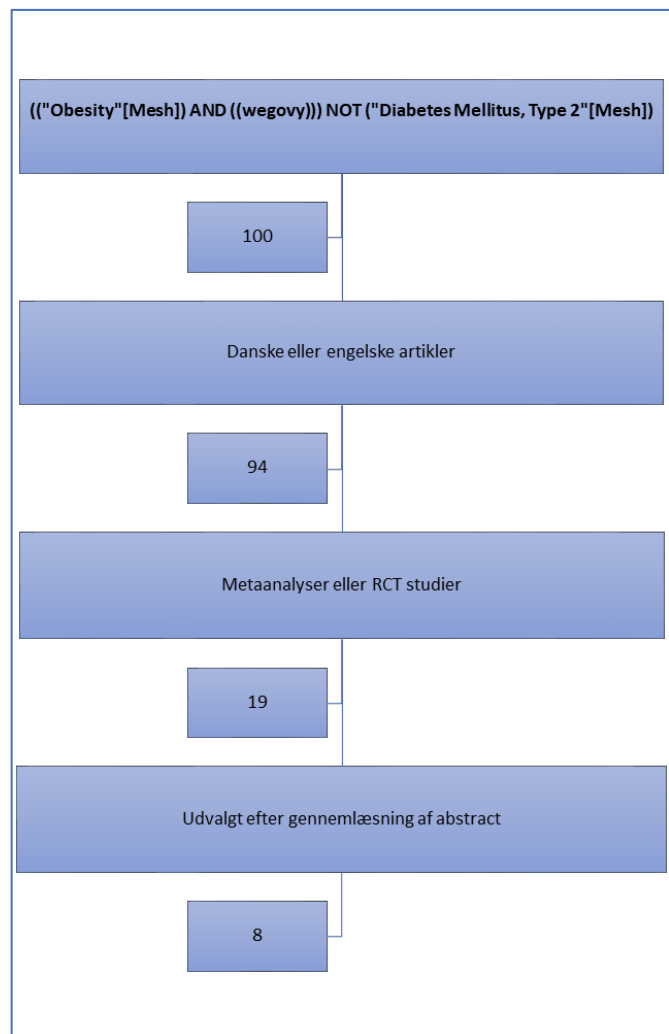
Det var inden litteratursøgningen målet, at ende ud med de 6-10 mest relevante artikler. For at få de artikler med højest evidens, blev studier der ikke var enten metaanalyser, eller RCT-studier udeladt. Foruden de i studiet inkluderede artikler, har vi fundet baggrundsviden i blandt andet produktresumeeer, NBV'er med videre. (9-15).

Resultater

Inkluderede studier

Den initiale søgning på Pubmed gav i alt 19 potentielle studier, som kunne inkluderes i forskningstræningsopgaven. Flowchartet i figur 1. viser udvælgelsen af de otte studier, som blev en del af opgaven.

Der inkluderes i alt 8 artikler - seks randomiserede kontrollerede kliniske studier (RCT-studier) og to metaanalyser. Disse artikler fremgår af Tabel 1 og 2(1-8).



Figur 1. Flowdiagram visende udvælgelsen af kliniske studier

Studie karakteristika

Af de inkluderede studier var de 6 RCT-studier inkluderende i alt 4799 individer, og de resterende to studier metaanalyser inkluderende 10449 individer. I de inkluderede metaanalyser indgik 5 af de udvalgte RCT'er (1;2;3;5;6).

4 af studierne undersøgte den vægtreducerende effekt af semaglutid sammenlignet med placebo (1;3;5;6), 2 studier sammenlignede semaglutid med liraglutid og placebo (2;4), 1 studie undersøgte den vægtreducerende effekt af semaglutid, liraglutid og exenatid (7), mens det sidste studie undersøgte semaglutids indvirkning på kardiovaskulær sygdom (8).

I resultattabellerne (Tabel 1+2) har vi overskueliggjort et udtræk af relevante målpunkter, så som formål, primært outcome, forprøver, kontroller og bivirkninger.

Indikation:

I Danmark er Wegovy godkendt til følgende patienter(10): Voksne (over 18 år) med:

- BMI>30kg/m² eller

- BMI>27 + 1 eller flere overvægtsrelaterede komorbiditeter som f.eks. hypertension, dyslipidæmi, kardiovaskulær sygdom, obstruktiv søvnapnø, prædiabetes eller type 2 diabetes.

Den primære behandling er fortsat livsstilsændringer i form af reduceret kostindtag (kalorieunderskud på 500Kcal dagligt) og motion (150 min ugentligt). Wegovy er således godkendt som supplement hertil og ikke som selvstændig behandling.

Forprøver

Blodprøver inden opstart af de kliniske forsøg er beskrevet i tabel 2. Der er i de inkluderede RCT'er registreret vægt, højde, BMI og taljemål inden opstart af behandling (1-6). I præparatbeskrivelsen af Wegovy på medicin.dk og i Novo Nordisk ansøgning om klausuleret tilskud er det ikke beskrevet hvilke blodprøver, der bør tages før opstart af behandling. HbA1c er taget inden opstart i de klinisk randomiserede forsøg til screening for DM type II (1-5). Da præparatet er kontraindiceret ved nedsat leverfunktion, og der er begrænset erfaring ved nedsat nyrefunktion, kunne kreatinin, eGFR og ALAT være relevante (12).

Jfr. Sundhedsstyrelsens præparatanmeldelse, bør der forud for opstart af Wegovy screenes for underliggende årsag til vægtøgning, herunder stofskiftesygdom. Således bør også tages TSH som en del af forprøverne (10;11).

Som led i den løbende monitorering, samt i forhold til evt. komorbiditeter (i.e. hyperkolesterolæmi), kan lipidprofil ligeledes medtages i forprøverne.

Kontraindikationer

Novo Nordisk angiver kun hypersensitivitet mod indholdsstofferne som kontraindikation (18), men anbefaler forsigtighed ved samtidig type 2 diabetes, hjerteinsufficiens, nyreinsufficiens, leversvigt samt ældre >75 år, da der ikke er tilstrækkelig erfaring med disse patientgrupper (18). Desuden anbefales Wegovy ikke til gravide eller ammende kvinder, da man ligeledes ikke har tilstrækkeligt med data (18). Da Wegovy forsinker ventrikeltømningen, tilskyndes der forsigtig med samtidig administration af lægemidler, som kræver hurtig gastrointestinal absorption (12). Pancreatitis angives ikke som kontraindikation, men der rådes til forsigtighed ved anamnese med tidligere pancreatitis, og ved tegn på akut pancreatitis under behandlingen med Wegovy, anbefales seponering heraf (12)

Optrapning

Der anbefales et optrapningsregime med optrapning hver 4. uge, startende på 0,25mg (10). Dette regime er anvendt i de bag godkendelsen liggende studier (1,3,4,5). Et enkelt studie anvendte en gruppe med hurtig dosisøgning hver 2. uge (2). Resultaterne herfra i forhold til bivirkninger og compliance var inkonklusive. Regimet med øgning hver 4. uge er således også anbefalingen i nærværende vejledning.

Uge 1-4 0,25 mg x 1 ugentligt

Uge 5-8 0,5 mg x 1 ugentligt

Uge 9-12 1,0 mg x 1 ugentligt

Uge 13-16 1,7 mg x 1 ugentligt

Vedligeholdelsesdosis 2,4 mg x 1 ugentligt

Opfølgning, kontroller og behandlingsmål

I de kliniske randomiserede forsøg følges patienterne på månedlig basis ved en sundhedsprofessionel (1-4). Der er dog ikke beskrevet, hvorledes der bør følges op på patienterne ved opstart af behandling i almen praksis (12). Novo nordisk beskriver, at behandlingen med Wegovy kan fortsætte hos patienter der har opnået terapeutisk dosis af Wegovy, og som efter 3 måneders behandling har tabt $\geq 5\%$ af kropsvægten, og efter 9 måneder har tabt $\geq 10\%$ af kropsvægten (13). Der er fra Novo Nordisk side anbefalet behandling i 2 år med efterfølgende overgang til forløb med livsstilsintervention (13). Der er dog i litteraturen set en vægtøgning efter stop af semaglutid efter 20 ugers behandling og overgang til placebo, hvor vægten nærmer sig udgangspunktet efter 48 uger (3).

Bivirkninger

De fleste testpersoner har rapporteret gastrointestinale bivirkninger som mavesmerter, kvalme, opkastninger, diarré eller obstipation. Bivirkningerne er dog som oftest milde og forbigående og synes dosisafhængige (1-6). I enkelte tilfælde, er der rapporteret pancreatitis (4) og galdesten (5) i højere forekomst end placebogrupeerne. Disse bivirkninger er i præparatets indlægsseddel listet som hhv. "ikke almindelig (0,1-1%)" og "almindelige (1-10%)" (12).

Wegovy er markedsført som et middel til behandling af overvægt og ikke til behandling af diabetes. Ved brug af Wegovy hos type 2 diabetikere tilrådes generelt større forsigtighed, da der kan forekomme hypoglykæmi, hvilket ikke er rapporteret hos ikke-diabetikere (12, 18). Desuden er der risiko for, at diabetikere med diabetisk retinopati kan opleve forværring heraf ved samtidig behandling med Wegovy (12, 18).

Reduktion i kardiovaskulære risikofaktorer

Der blev vist en reduktion i kardiovaskulære risikofaktorer i 7 ud af otte studier (1,2,3,4,5,7 og 8). Reduktionen i kardiovaskulære risikofaktorer blev målt på semaglutid i forhold til kontrolgrupperne, hvor man målte på effekten af semaglutid i forhold til placebo og semaglutid i forhold til liraglutid (3).

Reduktionen i kardiovaskulær risiko blev vurderet på følgende parametre; abdominalomfang, HbA1c, blodtryk, kolesteroltal, foruden fysisk formåen.

I artiklen af Blundell et al (5), blev der vist en reduktion i fedtmasse.

Hvorvidt denne reduktion medfører en effekt på all-cause mortality, er fortsat uafklaret.

Sideløbende intervention (kost og motion)

Sideløbende intervention, i form af kost og motion, blev praktiseret i fem ud af seks RCT-studier (1-5).

I studie 1,2,3 og 4 var der kaloriereduktion på 500 kcal underskud dagligt, foruden 150 min fysisk aktivitet om ugen.

I Wadden et al. (5) var der en diæt på 1000-1200 kcal/dag de første otte uger, stigende til 1200-1800 kcal/dag. Samtidig skulle forsøgsparticipanterne dyrke motion 100 min./uge, stigende til 200 min./uge.

I Blundell et al. (6) var der ingen sideløbende intervention med kaloriereduktion eller motion. Forsøgsparticipanterne fik enten telefonisk eller fysisk vejledning af sundsprofessionelle, i forhold til deres livsstilsintervention med mindsket kalorieindtag og øget fysisk aktivitet.

Diskussion

Resultaterne fra de foreliggende studier af semaglutid 2,4mg/uge som supplement til livsstilsændringer er lovende, og viser en overbevisende effekt på overvægt på kort sigt. Dermed synes der nu at være en effektiv medicinsk behandling for overvægt, med en for de fleste acceptabel bivirkningsprofil, fordelagtig administrationsmetode og dermed gode chancer for kompliance (1-5). Vægttabet er hurtigt indsættende, de fleste opnår vægttab på mindst 5% og ca. halvdelen opnår et vægttab på 15% (1;5).

Der foreligger endnu ikke opfølgningsstudier der rækker ud over 2 år, hvorfor den langsigtede effekt i det væsentligste ikke er kendt. Dog tyder meget på, at vægttabet stagnerer med en tendens til let stigende vægt efter ca. 68 uger som vist i STEP 5 studiet (14). Ydermere er det vist, at vægten ved ophør af behandlingen igen øges, samt at fastholdelse af lavkaloriekost og motion ikke kan fastholde vægttabet (3; 14;17). En del patienter efterspørger Wegovy i en kortere periode for at opnå et vægttab, som de senere tænker at opretholde med livsstilsintervention, det kan diskuteres om dette er muligt set ud fra data fra de kliniske forsøg.

I studierne vises effekt på en del sekundære endpoints som blodtryk, taljemål, HbA1c, etc. (1;5) Dette kunne rejse håb om en evt. positiv effekt på kardiovaskulær risiko og dermed all cause mortality. Hvorvidt dette er tilfældet, er endnu uafklaret før der foreligger data fra SELECT studiet, der undersøger den muligt gavnlige effekt af semaglutid på hjertekarsygdom. På nuværende tidspunkt er der derfor ikke grundlag for en anbefaling af brug af semaglutid for at bedre den kardiovaskulære risikoprofil.

Wegovy er indiceret som tillæg til livsstilsintervention som middel mod overvægt og svær overvægt (12). Organiseringen, ressourcerne og viden i almen praksis omkring vejledning i kost og motion ud over sundhedsstyrelsens guidelines udgør ligeledes en udfordring. Mulighederne for den enkelte patient vil da være sideløbende konsultation ved diætist/fysisk træner, enten som selvbetalning, eller ved brug af kommunale SOFT tilbud, der kan variere meget fra kommune til kommune. Wegovy har i forvejen en høj pris på aktuelt over 30.000 kr. om året, og er uden mulighed for at søge generelt tilskud (12). Der lægges derfor en tung økonomisk belastning på den enkelte patient i forbindelse med køb af medicin, og af ydelser hos andre sundhedsprofessionelle (diætist m.fl.). Der vil derfor være en ulighed i, hvem der har økonomi til at undergå behandling med Wegovy, til trods for det ud fra et klinisk synspunkt kunne være relevant.

Novo Nordisk anbefaler ikke selv for- eller kontrolblodprøver inden opstart og ved monitorering af behandling med Wegovy (12). Set ud fra klinikerens synspunkt kunne det diskuteres om en række blodprøver ikke ville være relevante. Dansk endokrinologisk selskab anbefaler i forbindelse med behandling af overvægt, at der bør udelukkes anden sygdom som årsag til overvægten f.eks. hypothyreose og spiseforstyrrelse, samt rettes opmærksomhed på komorbiditet associeret med overvægt (hjertekarsygdom, dyslipidæmi, DM type II, non-alkoholisk steatohepatitis, søvnapnø, PCOS m.fl.) (11). Desuden er der i produktresumet beskrevet begrænset erfaring af Wegovy til patienter med nedsat lever- og nyrefunktion (12).

Kliniske studier har vist, at brugen af GLP-1 analoger som f.eks. liraglutid øger niveauet af pankreas lipase og amylase med henholdsvis 28% og 7% sammenlignet med placebo hos diabetes patienter (19). Det samme må formodes at ske ved brug af semaglutid. Det diskuteres derfor, om der er en øget risiko for akut pankreatitis ved brug af GLP-1-analoger. I STEP 1., 3. og 5. studierne var der fra ingen til ganske få tilfælde af akut pankreatitis i grupperne behandlet med semaglutid, og pankreatitis er beskrevet som en ikke-almindelig bivirkning (hyppighed 0,1-1%) ved brug af

Wegovy. Der kan derfor sættes spørgsmålstejn ved om amylase/lipase skal måles inden opstart af behandling. For at stille diagnosen akut pankreatitis kræves mindst to af følgende 3 kriterier: 1) svære akutte øvre abdominal smerter, 2) amylase og/eller lipase > 3 gange normalniveauet, 3) karakteristiske forandringer ved billeddiagnostik (UL, CT-abdomen) (19). En pragmatisk tilgang kunne være at informere om symptomer på akut pankreatitis (akut indsættende øvre mavesmerter) og spørge om tidligere tilfælde af pankreatitis, da en let-moderat forhøjet lipase/amylase ikke vil have den store kliniske værdi, men blot skabe usikkerhed hos patienten og den praktiserende læge.

Af de inkluderede studier i denne forskningstræningsopgave var størstedelen støttet og designet af Novo Nordisk (1-6). Resultaterne vurderes at være valide med solid evidens for vægttabet ved behandling med Wegovy, der kan dog rejses spørgsmålstejn ved vinklen på publikationerne, og hvor kritiske de er overfor egne resultater, da hovedpointerne kunne præges af, at producenten selv har været ene om at finansiere. For størstedelen af studierne var deltagerne desuden kvinder og kaukasere. Det vides ikke om resultaterne er reproducerbare i en anden population f.eks. med anden etnicitet, køn eller hos ældre og patienter med flere kroniske lidelser.

Det kan konkluderes, at der solid evidens for brug af semaglutid 2,4 mg/uge til brug til medicinsk behandling af overvægt, og behandlingen vurderes at være sikker og kunne varetages i almen praksis jævnfør udarbejdede kliniske guideline (appendix 1). Der skal dog tages individuelle hensyn i forhold til patientens motivation, udredning og vurdering af kardiovaskulær risikoprofil hos den enkelte patient, og grundig information om at det er en dyr og formentlig livslang behandling, hvis der ønskes at opnå et varigt vægttab.

Tabel 1

ID/ ref.	Forfatter	År	Tidsskrift	Studiedesign	No. pt	Formål	Intervention	Vareighed	Primære outcome
1	Wilding et al.	2021	New England Journal of medicine	RCT Dobbelblindet	1961	Primært: At undersøge om semaglutid kombineret med livsstilsintervention kan give et vægttab Sekundært: At undersøge om semaglutid kan reducere abdominalomfang og BT, samt give øget fysisk kapacitet og livskvalitet	2,4 mg semaglutid ugentligt vs. placebo Begge grupper med livsstilsintervention (500 kcal underskud dagligt + 150 min fysisk aktivitet/uge)	68 uger	Vægttabet var større for interventionsgruppen (15,3 kg) sammenlignet med placebogruppen (2,6 kg) Der var en reducere af kardiovaskulære risikofaktorer samt øget fysisk formåen og øget livskvalitet
2	O'Neill et al.	2018	The Lancet	RCT fase 2 studie Dobbelblindet	957	At undersøge om der kan opnås vægttab ved brug af semaglutid sammenlignet med liraglutid og placebo	0,4 mg semaglutide dagligt vs. 3,0 mg liraglutide dagligt vs. placebo	52 uger	Større vægttab for semaglutid (13,8%) end liraglutid (11,2%) og placebo (7,8%) Vægttabet for semaglutid var dosisafhængigt
3	Rubino et al.	2021	JAMA	RCT, dobbelblindet, "withdrawal study"	902	At sammenligne opretholdelse af det opnåede vægttab ved brug af semaglutid, når en gruppe efterfølgende blev randomiseret til placebo og en gruppe til fortsat brug af semaglutid	semaglutid 2,4 mg ugentligt til alle uge 1-20, hvorefter 1/3 skiftes til placebo og 2/3 til fortsat semaglutid 2,4 mg/uge i uge 20-68 Alle: livsstilsintervention uge 1-68 (kaloriefattig kost, fysisk aktivitet 150 min/uge)	68 uger	Procentvis ændring i kropsvægt fra randomisering i uge 20 til uge 68: -7,9% på fortsat semaglutid 2,4 mg/uge +6,9% ved skift til placebo Placebogruppen øgedes i vægt igen
4	Rubino et al	2022	JAMA	RCT dobbelblindet, "withdrawal" studie	338	At sammenligne den vægtreducerende effekt og bivirkninger af semaglutid 2,4 mg/uge sammenlignet med liraglutid 3,0 mg/uge	2,4 mg semaglutid ugentligt vs. 3,0 mg liraglutide dagligt vs. placebo kombineret med diæt og fysisk aktivitet Randomisering (3.1:3.1)	68 uger	Vægttabet for semaglutid var større (15,8%) end liraglutid (6,4%) og placebo (1,9%)
5	Wadden et al.	2021	JAMA	RCT Dobbelblindet	611	At undersøge om der kan opnås vægttab ved brug af semaglutid sammenlignet med placebo og intensiv omlægning af diæt og øget fysisk aktivitet	2,4 mg semaglutid ugentligt vs. placebo sammen med diæt og fysisk aktivitet Diæt: 1000-1200 kcal de første 8 uger, herefter 1200-1800 kcal, vejledt af diætist Motion: 100- min stigende til 200 min pr uge	68 uger	Vægttabet for semaglutid var større (16%) end placebo (6,7%)
6	Blundell et al	2017	Diabetes, obesity and metabolism	RCT Dobbelblindet 2-perioders cross-over	30	At undersøge effekten af semaglutid på vægttab, appetit, madpræferencer, metabolisme og bivirkninger	1,0 mg semaglutid ugentligt i 12 uger uden kalorierestriktioner Herefter vurdering af madindtag og præferencer: appetit, madpræferencer, metabolisme, vægt og bivirkninger	12 uger	Mindre appetit 24% mindre energindtag Mindre lyst til fedtholdig mad Ingen forskel i metabolisme 5 kg vægttab (primært fra fedtmassen)
7	Guo et al	2022	Hormone and Metabolic Research	Metaanalyse (24 RCTs)	5867	At sammenligne den vægtreducerende effekt af liraglutid, exenatid og semaglutid	Sammenligning af semaglutid, liraglutid og exenatid	Mindst 12 uger	Semaglutid viste bedste vægttab (11,3%)
8	Patoulas et al	2022	American Journal of Cardiology	Metaanalyse (4 RCTs)	4582	At undersøge om semaglutid har en positiv kardiovaskulær effekt ved behandlingen af overvægt	2,4 mg semaglutid ugentligt vs. placebo	Ej oplyst	Signifikant reducere af kardiovaskulær sygdom (30%) sammenlignet med placebo Ingen reducere af risiko for AFU eller AMI

Tabel 1: oversigt over inkluderede studier i forhold til studiedesign og primære outcome.

Tabel 2

ID/ ref	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Kontraindikationer	Behandlingsmål	Forprøver	Sideløbende intervention	Optrapning	Kontroller	Effekt på kardiovaskulære risikofaktorer	Bivirkninger
1	>18 år Ikke-sucessoft vægttab BMI>30 eller BMI >27 med mindst 1 samtidig vægt- relateret sygdom	Diabetes Tidligere fedmeoperation Tidligere brug af anden medicinsk behandling til vægttab Thyroidea sygdom Depression eller anden psykiatrisk lidelse	Akut/kronisk pancreatit Graviditet	Primært: mindst 5% vægttab Sekundært: reduktion i abdominalomfang, fedtmasse og kardiovaskulære risikofaktorer samt bedring i fysisk funktion	Højde, vægt/BMI Abdominalomfang Blodtryk, puls Eg Blodprøver (HbA1c, lipider, hæmatologi, leveret, væsketal, TSH) Urin hCG for kvinder	Livsstilsintervention (500 kcal underskud dagligt + 150 min fysisk aktivitet/uge)	Initieres med 0,25 mg semaglutid med oprapning hver 4. uge til 2,4 mg over en periode på 16 uger	Løbende rådgivning om diæt- og motion	Behandling med semaglutid gav større reduktion af abdominalomfang (13,54 cm vs. 4,13 cm hos placebo-gruppen), mindre fedtmasse, reduktion af kardiovaskulære risikofaktorer (blodtryk, kolesterol, HbA1c, crp) samt bedret fysisk funktion	Kvalme, diarre, opkast, obstipation, mavesmerter, hovedpine (Milde/moderate, forbigående)
2	>18 år Ikke-sucessoft vægttab BMI>30	Diabetes Depression Overvægt som følge af endokrint deficit (f.eks. Cushing's syndrom)		Primært: vægttab efter 52 ugers behandling Sekundært: reduktion i abdominalomfang, HbA1c samt kardiovaskulære risikofaktorer	Højde, vægt/BMI Abdominalomfang Blodtryk, puls Eg Blodprøver (HbA1c, lipider, crp, hæmatologi, calcitonin, leveret, væsketal, TSH) Urin hCG for kvinder	Livsstilsintervention (500 kcal underskud dagligt + 150 min fysisk aktivitet/uge)	Semaglutid: 5 forskellige grupper modtog forskellige doser (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, eller 0,4 mg) Alle initieres med 0,05 mg dagligt med oprapning hver 4. uge til sturdosis	Ved opstart og hver 4. uge instrueres i kost og motion Opfølgning hver 2. uge indtil uge 20, herefter hver 4. uge samt uge 59 med kontrol af vægt, vitalparametre, abdominal- og hoft-omfang, bivirkninger Uge 0, 4, 16, 28, 40, 52: kontrol af blodprøver fordøjet af mindst 8 timers faste	Reducering af kardiovaskulære risikofaktorer for både semaglutid og liraglutid (blodtryk, kolesterol, crp), men ikke signifikant ændring i medicineringen for dyslipidæmi eller hypertension	Kvalme, diarre, opkast, obstipation, mavesmerter, hovedpine (Milde/moderate, forbigående og dosisafhængige)
3	>18 år Ikke-sucessoft vægttab BMI>30 eller BMI >27 med mindst 1 samtidig vægt- relateret sygdom	Diabetes Selvrapporteret vægtændring på >5kg Inden for 90 dage Fedme eller diabetes medicin indenfor 90 dage Depression eller anden psykiatrisk lidelse Planlagt kirurgi under forsøget Deltagelse i andet klinisk forsøg indenfor 90 dage Thyroidea sygdom Calcitonin >100ng/L	Akut pankreati de seneste 180 dage Tidligere kronisk pankreatitis Disponeret til MEN type 2/thyroidea carcinom eGFR<15 Kræftsygdom indenfor 5 år (ikke hudcancer) AKS, stroke eller TCI Indenfor sidste 60 dage NYHA-klasse IV Overforbrug af alkohol euforiserende stoffer Allergi for indholdsstoffer Graviditet, amning	Primært: vægttab fra uge 20-68 Sekundært: reduktion i abdominalomfang, HbA1c samt kardiovaskulære risikofaktorer	Højde, vægt/BMI Abdominalomfang Blodtryk, puls Blodprøver (HbA1c, TSH, calcitonin, lipider, nyretal, faste glukose) Urin-HCG for kvinder	Livsstilsintervention (500 kcal underskud dagligt + 150 min fysisk aktivitet/uge)	Semaglutid: Startdosis 0,25 mg/uge, oprapning hver 4. uge til maldosis 2,4 mg/uge efter 16 uger	Konsultation ved sundheds- professionel fysisk/telefonisk	Semaglutid uge 0-20: reducerede abdominalomfang (-10,1 cm), HbA1c (-0,4 %), lipider, BT (systolisk -5,9 mmHg, diastolisk -3,0) samt agede fysisk funktionsniveau mere end placebo	Gastrointestinale symptomer hos 45% af semaglutid vs. 25% af placebogruppen (Milde/moderate, forbigående) 5% måtte ophøre behandling i uge 1-20 pga. bivirkninger
4	>18 år Ikke-sucessoft vægttab	Diabetes Selvrapporteret vægtændring på >5kg Inden for 90 dage	Akut pankreatitis de sidste 180 dage Tidligere kronisk pankreatitis	Primært: vægttab efter 68 ugers behandling	Højde, vægt/BMI abdominalomfang Blodtryk, puls Eg	Livsstilsintervention (500 kcal underskud dagligt + 150 min fysisk aktivitet/uge)	Semaglutid: Startdosis 0,25 mg/uge, oprapning hver 4	Konsultation ved sundheds- professionel fysisk/telefonisk	Semaglutid reducerede abdominalomfang (-13,2 cm), total-kolesterol (-7,1%), LDL (-6,5%),	Bivirkninger er milde/moderate og ses især ved dosisøgning

	BMI>30 eller BMI >27 med mindst 1 samtidig vægt-relateret sygdom	Fedme- eller diabetes medicin indenfor 90 dage Depression Psykisk sygdom Selvmordstanker/forsøg indenfor 30 dage Planlagt kirurgi under forsøget Deltagelse i andet klinisk forsøg indenfor 90 dage Thyroidea sygdom Calcitonin >100ng/L	Disponeret til MEN type 2/thyroidea carcinom, eGFR<15 Kræftsygdom indenfor 5 år (ikke hudancer) AKS, stroke eller TCI indenfor sidste 60 dage NYHA-klasse IV Overforbrug af alkohol Euforiserende stoffer Allergi for indholdsstoffer Graviditet, amning	Sekundært: reduktion i abdominalomfang, HbA1c samt kardiovaskulære risikofaktorer	Blodprøver (HbA1c, TSH, calcitonin, lipider, hæmoglobin, leukocytter, trombozytter, hæmatokrit, ALAT, ASAT, basisk fosfatase, bilirubin, amylase, lipase, kreatinkinase, kalium, natrium, kreatinin, urea, albumin)	Urin-HCG for kvinder	Højde, vægt/BMI Blodtryk, puls Blodprøver (HbA1c, calcitonin, TSH, amylase, lipase, væsketal)	Vægttab >5% efter 68 ugers behandling	Ændring i ad libitum energi indtag efter 12 ugers behandling	-	Primært: vægttab, gastrointestinale bivirkninger Sekundært: reduktion i abdominalomfang og bedring af lipidprofil	-	At undersøge kardiovaskulær sikkerhed ved anvendelse af semaglutid	Sekundært: AMI eller myoskælet AFLU
5	>18 år BMI>30 eller BMI >27 med mindst 1 samtidig vægt-relateret sygdom	Diabetes Ændring i kropsvægt > 5 kg inden for 90 dage Medicinsk behandling af overvægt Tidligere eller planlagt operation for overvægt TSH > 6 eller < 0,4 Psykisk sygdom	Akut pancreatitis inden for de sidste 180 dage				Højde, vægt/BMI Blodtryk, puls Blodprøver (HbA1c, calcitonin, TSH, amylase, lipase, væsketal)	Diæt: 1000-1200 kcal de første 8 uger, herefter 1200-1800 kcal, vejledt af diætist Motion: 100- min stigende til 200 min pr uge	Startdosis 0,25 mg/uge, optrapning hver 4 uge til maldosis 2,4 mg/uge efter 16 uger	Løbende vejledning i kost og motion Op titrering af dosis samt blodprøver	Reduktion af abdominalomfang og blodtryk samt øget fysisk funktion (milde/moderate, forbglgende)	Kvalme, opkast forstoppelse, diarre, galdesten		
6	>18 år BMI 30-45 HbA1c < 6,5% Stabil vægt indenfor 3 mdr. (<3 kg vægtsvingninger)	Diabetes Rygning/brug af nikotinprodukter Fedmekirurgi Thyroidea cancer	Nævnes ikke				Højde, vægt/BMI	Ingen kalorierestriktioner	Startdosis 0,25 mg/uge, optrapning hver 4 uge til maldosis 1,0 mg/uge	Ingen før 3 dages observation ved uge 12 med måling af bl.a. kalorierindtag ved måltider	Der måles ikke lipider, HbA1c m. fl.	Ingen undersøgelse af bivirkninger		
7	>18 år RCT med deltagere diagnosticeret med overvægt (BMI >25) eller fedme (BMI>30) Behandling med GLP1-analoger uanset type i interventionsgruppen Behandling med metformin/placebo i kontrolgruppen Behandlingsvarighed mindst 12 uger	Diabetes Dyrstudier Studier uden angivet outcome eller bivirkninger Studier med utilstrækkelige data Alle andre studier end RCT	-	Primært: vægttab, gastrointestinale bivirkninger Sekundært: reduktion i abdominalomfang og bedring af lipidprofil	-	-	Reduktion i abdominalomfang og BMI Der blev ikke fundet signifikant forskel i lipidprofil mellem semaglutid og placebo	Semaglutid havde færre gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med andre GLP1-amaloger Forskellige racer responderede forskelligt på semaglutid Ingen signifikant reduktion i kolesterol ved brug af semaglutid						
8	>18 år RCT inkluderende deltagere med overvægt (BMI >25) eller fedme (BMI >30) og i behandling med semaglutid og/eller enten placebo eller anden GLP1-analoger STEP 4 blev ikke medtaget da det ikke var udgivet på daværende tidspunkt	Fra studierne blev kun dicotome variable medtaget i analysen	-	At undersøge kardiovaskulær sikkerhed ved anvendelse af semaglutid	-	-	Reduktion i kardiovaskulær risiko på 30% for semaglutid vs. kontrol Men fandt ikke reduktion i risiko for AFLU eller AMI							

Tabel 2: Udspecificeret oversigt over inkluderende studiers studiedesign, sekundære outcome samt bivirkninger.

Referencer

1. **Wilding JPH**, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; **STEP 1** Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
2. **O'Neil PM**, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122305.
3. **Rubino D**, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; **STEP 4** Investigators. 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. **Rubino DM**, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; **STEP 8** Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.
5. **Wadden TA**, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; **STEP 3** Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.
6. **Blundell J**, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpested JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Sep;19(9):1242-1251. doi: 10.1111/dom.12932. Epub 2017 May 5. PMID: 28266779; PMCID: PMC5573908.
7. **Guo X**, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, Wang L, Yang H, Gong F. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2022 Jul;54(7):458-471. doi: 10.1055/a-1844-1176. Epub 2022 May 5. PMID: 35512849.

8. **Patoulías D**, Papadopoulos C, Kassimis G, Fragakis N, Doumas M. Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Safety of Semaglutide for the Treatment of Overweight or Obesity. *Am J Cardiol*. 2022 Jul 15;175:182-184. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.030. Epub 2022 May 19. PMID: 35599190.
9. **DSAM nyhedsbrev. DSAM's anbefalinger til behandling med semaglutid med henblik på vægttab hos voksne.** <https://www.dsam.dk/?FLXA=NewsletterShow&newsletterId=691>
10. **Sundhedsstyrelsen** – Rationel farmakoterapi. Wegovy (semaglutid) præparatanmeldelse 2022. https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Praeparatanmeldelser/Wegovy/Praeparatanmeldelse-Wegovy_FINAL_161222.ashx?sc_lang=da&hash=46C929E8F36F50B0F3793D750FE9556B
11. **Endokrinologisk selskab NBV** – Non kirurgisk behandling af svær overvægt. <https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/non-kirurgisk-behandling-af-svaer-overvaegt/>
12. **Pro medicin** – Wegovy Flextouch. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/10247>
13. **Lægemiddelstyrelsen** – Afslag på generelt klausuleret tilskud til Wegovy. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/~media/64ADE64831734B8CACEB40A476DE5B45.ashx>
14. **Garvey WT**, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the **STEP 5** trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.
15. **Sundhedsstyrelsen – Danskernes sundhed.** Den nationale sundhedsprofil 2021. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen-kort.ashx>
16. **Lægehåndbogen - Overvægt.** <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/overvaegt/overvaegt/>
17. **Wilding JPH**, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, Lingvay I, McGowan BM, Oral TK, Rosenstock J, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725. Epub 2022 May 19. PMID: 35441470; PMCID: PMC9542252.
18. **Wegovy produktresumé**, Novo Nordisk https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf
19. **Steinberg WM**, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):966-972. doi: 10.2337/dc16-2747. Epub 2017 May 5. PMID: 28476871.

Appendix 1.

Vejledning for opstart af wegovy

1. kons. (Læge): Overvejelser før opstart Ydelse 0101

Kontraindikationer: allergi for indholdsstoffer
Forsigtighed (Graviditet, amning, DM II, alder > 75, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, tidligere eller aktuel pancreatitis)
Patientens overvejelser om vægttab (hvorfor, smerter? Kosmetisk? tidligere forsøg, Hvad gik galt?)
Overvej underliggende lidelse (stofskifte, væksthormon, spiseforstyrrelse m.m.)
Livslang behandling- vægtøgning ved seponering trods fastholdelse af livsstil
Dyr behandling uden tilskud
Effekt aftager? Effekt ved genopstart?
Forventning til resultat (ca 15% opnår vægttab på under 5%)
Bivirkninger milde, oftest kvalme. Værst ved optrapning.
Udlevering af optrapningsplan

2. kons (sygeplejerske) Forprøver Ydelse 0101, 2101, 7156, (2151)

Vægt, højde, BMI, taljemål
BT, EKG, Instruktion i hjemmeBT hvis indiceret.
Væsketal, levertal, TSH, HbA1c, (amylase), lipidprofil
Instruktion i injektionsteknik

TK (Læge) Svar på forprøver og opstart Ydelse 0201

Recept på server
Uge 1-4 0,25mg én gang ugentligt

TK (sygeplejerske) Evaluer Ydelse 0201

Evaluerer efter 4 uger. Snak om bivirkninger og videre optrapning

Optrapning

Uge 5-8 0,5 mg én gang ugentligt
Uge 9-12 1 mg én gang ugentligt

3.kons.(sygeplejerske) Evaluer Ydelse 0101

Evaluerer i uge 12 med måling af vægt, BMI, taljemål BT, snak om bivirkninger. Ved meget lille eller ingen effekt seponér

Optrapning

Uge 13-16 1,7 mg én gang ugentligt
Vedligeholdelsesdosis 2,4 mg én gang ugentligt

4.kons.(sygeplejerske) Årsprøver Ydelse 0101, 2101, 7156, (2151)

Evaluerer 1 gang årligt med måling af vægt, BMI, taljemål BT, EKG, lipider)

5. kons. (Læge): Årskontrol Ydelse 0120

Svar på årsprøver samt evaluering af effekt og bivirkninger. Ved vægttab under 10% overvej seponering