Systematische review naar de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandeling voor obesitas

Yasin Gunes, KU Leuven

Manon Deputter, KU Leuven

Promotors:

Trudy Bekkering, KU Leuven
Geert Goderis, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2025 – 2026

©Copyright by KU Leuven

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden

Dankwoord

Graag willen wij in de eerste plaats onze promotors bedanken voor hun deskundige begeleiding en de steun die zij hebben geboden tijdens het schrijven van deze thesis. Daarnaast willen wij Krizia Tuand bedanken voor haar waardevolle hulp bij het opstellen van de zoekstrategie.

Dankwoord 3
I. Abstract 6
II. Achtergrond 7
III. Methoden 9
A. Zoekstrategie 9
B. Selectieproces en -criteria 9
C. Data extractie en kwaliteitscontrole 10
1. Risico op bias 10
2. Effectmaat 10
3. Synthese methode 11
4. Beoordeling rapporteringsbias 12
5. Zekerheid van bewijs 12
IV. Resultaten 12
A. Studieselectie 12
B. Studiekenmerken geïncludeerde studies 13
C. Resultaten per geneesmiddel 16
1. Naltrexone/bupropion 16
2. Tirzepatide 17
3. Orlistat 19
4. Liraglutide 20
5. Semaglutide 22
D. Risico op bias per studie 24
V. Discussie 25
A. Beperkingen geïncludeerde studies 26
B. Beperkingen reviewproces 28
VI. Conclusie 29
VII. Overige informatie 29
Bibliografie 30
Supplement 35
Supplement 1: Protocol 35
Supplement 2: Prisma-mapping 41
Supplement 3: Zoekstrengen en de bijhorende resultaten van de databanken 44

Pubmed 44
Embase 44
Central 45
Web of Science 45
SCOPUS 46
Clinicaltrials.gov 46
Supplement 4: Bijwerkingen volgens het SKP 47
Supplement 5: Data items 53
Supplement 6: Tabel met alle nevenwerkingen, per studie 53
Supplement 7: Tabel met alle nevenwerkingen, per geneesmiddel 53

I. Abstract

Titel: Systematische review naar de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandeling voor obesitas

Achtergrond: Wereldwijd neemt obesitas in zo'n mate toe dat de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) het als een epidemie beschouwt. Ook in België is obesitas een groeiend probleem. 49,3% van de volwassenen heeft overgewicht en 15,9% is obees. Obesitas gaat gepaard met tal van chronische aandoeningen die op lange termijn tot invaliditeit en vroegtijdig overlijden kunnen leiden. Enkele belangrijke aandoeningen zijn: type 2-diabetes, hart- en vaatziekten, veneuze stoornissen in de onderste ledematen, ademhalingsproblemen (OSAS), gewrichtsproblemen, leverstoornissen, hormonale stoornissen en kanker. Vandaag zijn er slechts een beperkt aantal geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van obesitas door de European Medicines Agency (EMA) en de U.S. Food & Drug Administration (FDA). Deze geneesmiddelen hebben ook nevenwerkingen en het is van belang om deze in kaart te brengen. Op die manier kunnen voor- en nadelen afgewogen worden voor de start van de behandeling. Er zal in deze systematische review gekeken worden naar de verschillende nevenwerkingen van deze middelen.

Methoden: Voor deze review zijn we op zoek gegaan naar artikels in Embase, Medline (via Pubmed), Central (via Cochrane), Web of Science, Scopus en Clinicaltrials.gov met de laatste zoekactie op 07/09/2024. De inclusiecriteria waren volwassenen met obesitas of overgewicht én minstens één comorbiditeit. Er werd gezocht naar RCT's en cohortstudies in het Engels of het Nederlands. We zijn hierbij specifiek geïnteresseerd in de vaak voorkomende nevenwerkingen, nevenwerkingen die aanleiding geven tot vroegtijdige stopzetting en ernstige nevenwerkingen. De resultaten zullen descriptief geanalyseerd worden en er zal geen meta-analyse gebeuren.

Resultaten: De zoekopdracht leverde 5539 verschillende artikels op. Na het toepassen van de verschillende selectiecriteria bleven 24 artikels over voor inclusie. We zien over alle interventies heen dat nevenwerkingen voorkomen bij de helft tot bijna alle patiënten. De hoogste percentages stellen we vast bij liraglutide en semaglutide. Bij deze groepen betreft het vaak nevenwerkingen die gastro-intestinaal van aard zijn. Het stoppen van de behandeling omwille van nevenwerkingen komt voor bij enkele percenten tot wel 24% bij naltrexone/bupropion. Ernstige nevenwerkingen komen in alle interventies, behalve bij liraglutide, in minder dan 10% van de deelnemers voor.

Discussie: De interpretatie van de resultaten werd beperkt door de heterogeniteit in studiedesign en rapportage van de nevenwerkingen. Zo is er een aanzienlijk verschil in studieduur en populatiegrootte tussen de verschillende studies, wat kan resulteren in een hogere frequentie van nevenwerkingen, voornamelijk de ernstige van aard. Door het ontbreken van statistische analyses en de aanwezigheid van een verhoogd risico op bias in het merendeel van de studies zijn de bevindingen uitsluitend descriptief. Gestandaardiseerd toekomstig onderzoek met langere follow-up en uniforme rapportage van nevenwerkingen is noodzakelijk om de veiligheid van obesitasmedicatie beter te kunnen vergelijken.

II. Achtergrond

Obesitas en overgewicht behoren tot de grootste kwalen en uitdagingen van deze tijd. Beide worden gedefinieerd als een overmatige opstapeling van vetmassa. Een concrete klinische parameter is de Body Mass Index (BMI), ofwel de verhouding van het gewicht ten opzichte van de lichaamslengte in het kwadraat. Men spreekt van overgewicht als deze waarde tussen de 25 en 29,9 kg/m² ligt, vanaf 30 kg/m² is er sprake van obesitas.[1,2] Wereldwijd neemt obesitas in zo'n mate toe dat de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) het als een epidemie beschouwt. In 2014 had 39% van de volwassenen overgewicht en was 13% obees. Dit resulteert in het jaarlijks overlijden van 2,8 miljoen mensen aan de gevolgen van overgewicht, zoals diabetes en hart- en vaatziekten.[3] Ook in België vertoont obesitas een steeds groter groeiende problematiek voor de nationale volksgezondheid. Uit de Gezondheidsenquête van 2018 blijkt dat het gemiddelde BMI bij de volwassen bevolking 25,5 is. Verder heeft 49,3% van de volwassenen overgewicht en is 15,9% obees. Bij jongeren (2-17 jaar) heeft 19,0% overgewicht en is 5,8% obees.[3]

Obesitas gaat gepaard met tal van chronische aandoeningen die op lange termijn tot invaliditeit en/of vroegtijdig overlijden kunnen leiden. Enkele belangrijke aandoeningen zijn: type 2-diabetes, hart- en vaatziekten, veneuze stoornissen in de onderste ledematen, ademhalingsproblemen (OSAS), gewrichtsproblemen, leverstoornissen, hormonale stoornissen en kanker. Deze comorbiditeiten verklaren eveneens waarom obesitas wordt beschouwd als een belangrijke risicofactor voor sterfte. Dit is eigenlijk al het geval vanaf een BMI van 25 kg/m², in vergelijking met de 30 kg/m^2 die in de definitie van obesitas wordt opgenomen.[4] Daarnaast heeft obesitas een belangrijke invloed op het dagelijks leven; enerzijds door de beperkingen van lichamelijke inspanning en anderzijds door de impact op het mentale en sociale welbevinden van het individu. Dit kan op zijn beurt aanleiding geven tot een verminderd sociaal welbevinden met isolatie en eenzaamheid tot gevolg. Dit alles draagt bij tot het ontwikkelen van psychische aandoeningen zoals depressie, angst, eetstoornissen, middelenmisbruik, etc.[5] Om gewichtstoename te voorkomen, worden in de eerste plaats gezonde leefgewoonten geadviseerd. Bij mensen met overgewicht en/of obesitas kan een gewichtsverlies van 10 tot 15% de gezondheidsproblemen als gevolg van obesitas en overgewicht aanzienlijk verbeteren.[4] Echter, in de praktijk lijken levensstijlaanpassingen vaak onvoldoende te zijn om klinisch relevant gewichtsverlies te bekomen. Slechts 10 à 20% van de mensen die levensstijlaanpassingen doen, verliezen 10% of meer van hun initiële gewicht.[6] Uiteindelijk zullen slechts 20% van deze mensen deze aanpassingen ook volhouden na één jaar.[7] Door het feit dat de levensstijlaanpassingen moeilijk vol te houden zijn, wordt er steeds vaker naar medicamenteuze behandelingen gekeken.

Medicamenteuze behandelingen voor obesitas bestaan sinds 1950.[8] In de jaren die volgden, deden verschillende middelen hun intrede. Het merendeel werd echter snel van de markt gehaald omwille van veiligheidsredenen.[9] Bijgevolg zijn er vandaag slechts een beperkt aantal geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van obesitas.

Concreet zijn er vijf geneesmiddelen goedgekeurd door de EMA, namelijk orlistat (Xenical), naltrexone/bupropion (Mysimba), semaglutide (Wegovy), liraglutide (Saxenda) en tirzepatide (Mounjaro).[10–14] Meer details zijn weergegeven in *Tabel 1*. Buiten deze middelen heeft de FDA ook een goedkeuring gegeven voor phentermine/topiramaat (onder Qsimia), hetgeen niet het geval is voor de EMA (onder Qsiva).[15,16]

Naam	Dosis	Goedkeuring EMA
Orlistat, Xenical (Orlistat)	360 mg/3dd	1998
Mysimba (Naltrexone/bupropion)	8/90 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 32/360 mg/dag	2015
Saxenda (Liraglutide)	0,6 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 3,0 mg/dag SC	2015
Wegovy (Semaglutide)	0,25 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 2,4 mg 1x/week SC	2022
Mounjaro (Tirzepatide)	2,5 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 15 mg 1x/week SC	2022

Tabel 1. Deze tabel geeft een overzicht van de gewichtsreducerende middelen die goedgekeurd zijn door de EMA, inclusief het jaartal van goedkeuring. DD staat voor dagdosis, mg/d staat voor milligram per dag, mg/w staat voor milligram per week, SC staat voor subcutaan. Elk geneesmiddel is weergegeven in een andere kleur: orlistat in groen, naltrexone/bupropion in oranje, liraglutide in paars, semaglutide in blauw en tirzepatide in geel. De rangschikking gebeurde o.b.v. het jaartal van goedkeuring.

Deze middelen kunnen gebruikt worden voor de behandeling van volwassenen met overgewicht, mits de aanwezigheid van een gewichtsgerelateerde complicatie (diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie, dyslipidemie of obstructieve slaapapneu) en obesitas. Hoewel deze geneesmiddelen veelbelovend zijn voor gewichtsverlies, is het cruciaal om aandacht te besteden aan hun mogelijke nevenwerkingen. De medicatie wordt meestal opgestart voor een langere periode, waardoor het essentieel is dat de patiënt vooraf de voor- en nadelen kan afwegen. Daarnaast is het relevant dat de patiënt weet dat er een aantal nevenwerkingen zijn die kunnen leiden tot het vroegtijdig stopzetten van de behandeling. In de bijsluiters staan verschillende nevenwerkingen opgelijst, van eerder banaal tot mogelijk zeer ernstig. Er zijn reeds meerdere systematische reviews en meta-analyses gepubliceerd over farmacologische behandelingen voor obesitas. Deze reviews hebben belangrijke inzichten opgeleverd, maar richten zich in de meeste gevallen primair op effectiviteit, terwijl nevenwerkingen vaak slechts als secundaire uitkomst worden gerapporteerd.

De review van Khera et al. (2016) onderzocht zowel gewichtsverlies als nevenwerkingen, maar omvat voornamelijk oudere geneesmiddelen. Daarnaast ligt de focus op het vroegtijdig stopzetten van de behandeling en niet het volledige veiligheidsprofiel van de middelen.[17] Een meer recente review, de netwerkmeta-analyse van Shi et al. (2024), geeft een uitgebreid overzicht van de vergelijkende effectiviteit van obesitasmedicatie. Maar de veiligheid en nevenwerkingen worden slechts in beperkte mate beschreven, zonder gedetailleerde analyse per geneesmiddel of type nevenwerking.[18] De umbrella-review van Khalil et al. (2020) bundelt bestaande systematische reviews, maar is primair gericht op de effectiviteit van de verschillende middelen en biedt weinig diepgang met betrekking tot specifieke nevenwerkingen.[19] Aanvullend hierop zijn er recente systematische reviews die zich richten op afzonderlijke geneesmiddelklassen binnen de farmacologische behandeling van obesitas. Hoewel deze reviews vaak actuele en methodologisch sterke data bevatten, ligt de nadruk doorgaans op effectiviteit, terwijl nevenwerkingen slechts beperkt worden besproken. Bovendien ontbreekt in dergelijke studies een bredere vergelijking tussen verschillende farmacologische behandelopties, waardoor een geïntegreerd overzicht van het volledige spectrum aan nevenwerkingen van obesitasmedicatie niet wordt geboden.[20,21]

Deze systematische review beoogt deze lacune te vullen en beschrijft de nevenwerkingen van obesitasmedicatie die momenteel beschikbaar is in Europa. De vraagstelling is: wat zijn de klinisch relevante nevenwerkingen van gewichtsreducerende medicatie, die goedgekeurd is door de EMA en gebruikt wordt voor de behandeling van obesitas bij volwassenen, en hoe vaak komen deze voor. Door zowel oudere als nieuwere middelen te includeren, biedt deze

review een actueel en klinisch relevant overzicht van nevenwerkingen. Deze worden systematisch beschreven en met elkaar vergeleken, waardoor de review een waardevolle aanvulling vormt op de bestaande literatuur en kan bijdragen aan beter geïnformeerde behandelbeslissingen.

III. Methoden

Voorafgaand aan de review werd een protocol opgesteld dat opgenomen is in S*upplement 1*. De rapportage van deze systematische review gebeurde volgens de PRISMA-richtlijnen.[22] Het overzicht van de PRISMA-mapping is terug te vinden in S*upplement 2*.

A. Zoekstrategie

Voor deze review zijn we op zoek gegaan naar artikels in Embase, Medline (via Pubmed), Central (via Cochrane), Web of Science, Scopus en Clinicaltrials.gov tot 07/09/2024. Embase, Medline en Central zijn de drie belangrijkste databanken. Op advies van Krizia Tuand werd ook geopteerd om te zoeken op Web of Science en SCOPUS zodat meer studies geïdentificeerd konden worden. ClinicalTrials.gov daarentegen kan studies bevatten die uitgevoerd zijn, maar niet gepubliceerd werden en op deze manier een belangrijke aanvulling zijn op de gepubliceerde artikels. De zoekstrategie werd in eerste instantie onafhankelijk door beide auteurs opgesteld, waarbij afzonderlijke zoekstrategieën werden ontwikkeld voor Embase en Medline. (1) Er werd eerst gezocht naar de indextermen voor elk concept, te weten: populatie (obesitas/overgewicht), interventie (naltrexone/bupropion, tirzepatide, orlisatat, semaglutide en liraglutide) en outcome (nevenwerkingen). (2) Dan werden dezelfde termen gebruikt om te zoeken als keyword én titel en abstract. (3) Vervolgens werd er gezocht naar synoniemen van deze termen. Binnen een concept werden de verschillende termen gecombineerd met de Boolean operator OR en tussen de concepten met AND. Uiteindelijk werden de resultaten van beide zoekstrategieën op elkaar afgestemd. (5) Er werd vervolgens gekeken naar de boomstructuur in iedere database om andere relevante termen te identificeren. (6) Uiteindelijk werd dit alles geëxtrapoleerd naar de andere databanken. De zoekstrengen met de bijhorende concepten per databank zijn terug te vinden in S*upplement 3*. Bij het opstellen van de zoekstrengen kregen we hulp van Krizia Tuand, een medewerker van KULeuven bibliotheek 2Bergen.

B. Selectieproces en -criteria

Na het zoeken in de literatuur werden de duplicaten verwijderd via EndNote en de bekomen artikels opgeladen in Rayyan. Hier gebeurde een eerste selectie op basis van titel en abstract door de beide auteurs, onafhankelijk van elkaar. Titel en abstract screening gebeurde op basis van de inclusiecriteria.
Inclusiecriteria waren als volgt:
(1) Volwassenen (≥18 jaar) met obesitas (BMI ≥ 30) of overgewicht (BMI ≥ 27 maar < 30) in combinatie met ten minste één overgewicht gerelateerde aandoening: cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie, dyslipidemie of obstructieve slaapapneu. Patiënten met diabetes, polycysteus ovarieel syndroom (PCOS) en hartfalen worden geëxcludeerd. (2) Die behandeld worden met gewichtsreducerende medicaties die goedgekeurd zijn door de EMA: naltrexone/bupropion, orlistat, liraglutide, semaglutide en tirzepatide. Studies waarbij verschillende van deze middelen werden gecombineerd worden geëxcludeerd. (3) Er zal gekeken worden naar nevenwerkingen die vaak (1–10%) tot zeer vaak (≥10%) voorkomen, evenals nevenwerkingen die als ernstig worden geclassificeerd. Deze werden geïdentificeerd in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van ieder middel. Deze gegevens kunnen gevonden worden in *Supplement 4*. (4) RCT's en cohortstudies worden geïncludeerd, andere studietypes worden geëxcludeerd (5) Engelstalige en Nederlandstalige artikelen, ongeacht het publicatiejaar, worden geïncludeerd.
Meer informatie over de in- en exclusiecriteria kan gevonden worden in het protocol als S*upplement 1.*

Nadien gebeurde er een tweede screening van de overgebleven artikels op basis van de volledige tekst door middel van de selectiecriteria. Ook deze screening gebeurde door beide auteurs apart en onafhankelijk van elkaar. Bij discrepantie tussen de beoordelaars vond er een overleg plaats en werd er samen een besluit genomen.

C. Data-extractie en kwaliteitscontrole

Uit de geïncludeerde studies werd data geëxtraheerd, met inbegrip van de volgende informatie:

- Studiekenmerken: titel, auteurs, sponsor, trialregisternummer (NCT), studietype, studie- en interventieduur, jaar van publicatie, land van studie en het aantal studiecentra.
- Populatiekenmerken: leeftijd, BMI, geslacht, ras en comorbiditeiten. Wat betreft het ras zullen de gegevens overgenomen worden zoals ze zijn gegeven in de studies. Indien enkel nationaliteit wordt vermeld, zal dit geclassificeerd worden bij het desbetreffende ras, gedefinieerd door de 'National center for Education Statistics'.[23]
- Interventiekenmerken: product en dosis, titratie, fysieke activiteit, dieet, frequentie van opvolging en aanwezigheid van controlegroep.
- Specificaties van de nevenwerkingen: gegevens zoals frequentie, type en ernst, evenals nevenwerkingen die leiden tot studiestopzetting, werden verzameld. Hierbij werd gebruikgemaakt van de SKP. Er werd besloten uitsluitend klinisch relevante nevenwerkingen te includeren. Deze werden gedefinieerd als nevenwerkingen die vaak (1–10%) tot zeer vaak (≥10%) voorkomen, evenals nevenwerkingen die als ernstig worden geclassificeerd. Een meer gedetailleerde extractie is weergegeven in de sectie 'Effectmaat'.

De data-extractie werd onafhankelijk uitgevoerd waarbij elke auteur gegevens verzamelde voor de helft van de studies. Vervolgens werd de andere helft door beide auteurs afzonderlijk gecontroleerd. Eventuele discrepanties werden besproken totdat een consensus werd bereikt. De data-items kunnen teruggevonden worden in *Supplement 5.*

1. Risico op bias

Alle geïncludeerde studies werden door beide auteurs, onafhankelijk van elkaar, nagekeken op het risico op bias. Voor cohortstudies werd bepaald dat dit zal gebeuren door de 'Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions' (ROBINS-I) tool.[24] Voor RCT's daarentegen zal dit gebeuren door middel van de 'Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomised controled trials' (ROB2). Betreffende deze laatste methode, werd voor elk domein het risico bepaald. De domeinen zijn: (1) het randomisatieproces, (2) afwijkingen van de beoogde interventie (therapietrouw), (3) ontbrekende uitkomstdata, (4) meting van de uitkomst en (5) selectieve rapportering van de resultaten. Het risico op bias werd onderverdeeld in laag, matig en hoog in functie van de nevenwerkingen volgens de ROB2 cribsheet. Nadien vond er een overleg plaats waar elke studie besproken werd en in consensus een totaal risico op bias werd toegekend, dit als volgt:

- Het totale risico op bias is laag als de studie dit scoort op alle domeinen.
- Indien er één of twee domeinen matig scoren en de andere laag zijn, dan is het totale risico matig.
- Zijn er drie of meer domeinen met een matig risico of minstens één met een hoog risico, dan is het totale risico hoog.[25,26]

2. Effectmaat

In deze review werden de volgende uitkomstmaten geanalyseerd: (1) het totale percentage nevenwerkingen, (2) het percentage gastro-intestinale nevenwerkingen, (3) het aandeel patiënten met minstens één nevenwerking, (4) het totale percentage en (5) het percentage gastro-intestinale nevenwerkingen dat leidde tot het stopzetten van de studie,

(6) ernstige nevenwerkingen en (7) de wijze van rapportering van nevenwerkingen. Het onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige nevenwerkingen werd gemaakt op basis van de definities van de FDA en EMA.[27,28]

Daarnaast werd een meer gedetailleerde extractie van nevenwerkingen uitgevoerd. Hierbij werden eerst alle nevenwerkingen geïncludeerd die volgens de SKP van de verschillende geneesmiddelen als vaak (>1% en <10%) of zeer vaak (≥10%) worden geclassificeerd. Hiervan is een overzicht te vinden in *Supplement 6,* waarbij al deze nevenwerkingen per studie teruggevonden kunnen worden. Alle resultaten worden weergegeven als percentages. De classificatie in verschillende orgaansystemen zal gebeuren volgens de MedDRA-classificatie.[29]

3. Synthesemethode

De analysemethode is gebaseerd op de SWiM-principes voor synthese zonder meta-analyse.[30]

Als eerste stap werden alle vaak en zeer vaak voorkomende, en ernstige nevenwerkingen per studie geïnventariseerd en samengevat in tabellen. Elke auteur heeft een helft van de studies gedaan en vervolgens werd de andere helft gecontroleerd. Voor elke nevenwerking werd het gerapporteerde voorkomen weergegeven in percentages (%). Data werd niet opgenomen in de synthese wanneer de rapportering van nevenwerkingen onvoldoende specifiek was of wanneer enkel geaggregeerde gegevens beschikbaar waren. Eventuele discrepanties werden besproken en na consensus opgelost.

Vervolgens werden de studies gegroepeerd per geneesmiddel en per dosis. Voor semaglutide werden de dosissen 0,05 mg, 0,1 mg en 0,2 mg niet opgenomen in de tabellen omwille van hun beperkte klinische relevantie, terwijl de dosissen 0,3 mg en 0,4 mg wel werden behouden. Wat betreft deze twee dosissen waren er telkens twee groepen; in de ene liep de titratie normaal (verhoging om de 4 weken) en in de andere was er sprake van een snelle titratie (Fast Escalation, om de 2 weken). Er werd geopteerd om enkel gebruik te maken van de laatste groep, omdat dit het best overeenkomt met de dagelijkse praktijk. De frequentie van nevenwerkingen werd ook hier uitgedrukt in percentages. Indien twee of meer studies gegevens rapporteerden over dezelfde nevenwerking, werden zowel de laagste als de hoogste gerapporteerde percentages vermeld. Daarnaast werd, waar beschikbaar, telkens een vergelijking met de controlegroep opgenomen. In sommige studies werden verschillende interventies onderzocht, waarbij elke interventie ook een eigen controlegroep kreeg. Uiteindelijk werden de verschillende controlegroepen gepooled tot één groep. In de studies waarbij er resultaten beschikbaar waren van de specifieke controlegroepen, werd er geen gebruikgemaakt van de gepoolde controlegroep. Een overzicht van de tabel met alle nevenwerkingen kan gevonden worden in S*upplement 7,* waarbij al deze nevenwerkingen per geneesmiddel beschreven staan.

Op basis van deze gegevens werd een tweede tabel samengesteld waarin uitsluitend nevenwerkingen werden opgenomen die in ten minste één interventiegroep voorkwamen bij ≥10% van de deelnemers. Alle ernstige nevenwerkingen werden eveneens in deze tabel geïncludeerd. Behalve de resultaten van ernstige nevenwerkingen zullen de percentages afgerond worden, zodat de tabellen overzichtelijk blijven. De tabellen met de zeer frequente en ernstige nevenwerkingen kunnen gevonden worden in de resultaten.

Beide tabellen werden opgesteld door één auteur (YG) en nagekeken door een tweede auteur (MD). Eventuele discrepanties werden besproken en opgelost via consensus. De tabellen met deze gegevens zijn terug te vinden in de sectie ‘resultaten’.

De bekomen resultaten werden vervolgens descriptief geanalyseerd. Er werd niet gekozen voor een meta-analyse vanwege het ontbreken van een uniforme en gestandaardiseerde manier van meten en rapporteren van nevenwerkingen tussen de geïncludeerde studies. De resultaten werden daarom per geneesmiddel en dosis samengevat in tabellen (zie resultaten). Heterogeniteit tussen studies en verschillen in gevoeligheid werden uitsluitend via een descriptieve analyse geëvalueerd.

4. Beoordeling rapporteringsbias

Om het risico op rapporteringsbias te beperken, werd een brede en systematische zoekstrategie toegepast. Meerdere elektronische databanken werden doorzocht en aangevuld met het screenen van het klinische trialregister ClinicalTrials.gov. Hierdoor werd de zogenoemde grijze literatuur meegenomen, met als doel publicatiebias zoveel mogelijk te vermijden. Wel werd de selectie beperkt tot Engelstalige en Nederlandstalige artikels, wat aanleiding kan geven tot mogelijke taalbias.

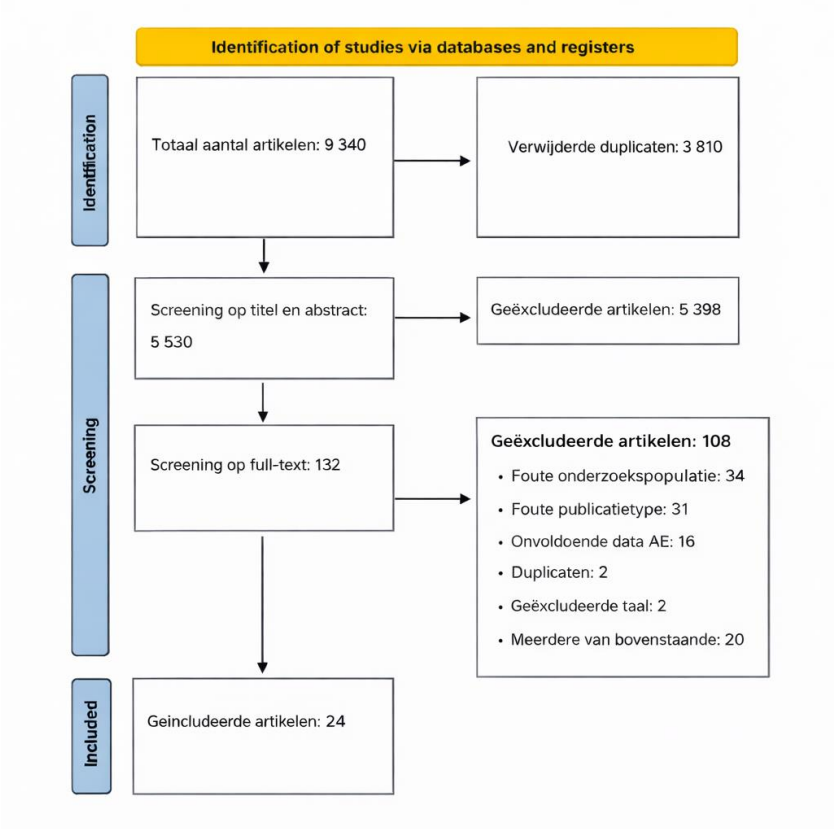
5. Zekerheid van bewijs

Er werd niet gekozen voor het uitvoeren van een meta-analyse vanwege het ontbreken van een uniforme en gestandaardiseerde wijze van meten en rapporteren van nevenwerkingen tussen de geïncludeerde studies. Om diezelfde reden werd afgezien van een formele beoordeling van de zekerheid van het bewijs volgens GRADE. Daarnaast zou het toepassen van GRADE de scope van deze review aanzienlijk hebben uitgebreid, aangezien de review tot doel had om een zo breed mogelijk overzicht te bieden van diverse uitkomstmaten met betrekking tot nevenwerkingen. Het uitvoeren van een GRADE-beoordeling voor elke afzonderlijke uitkomstmaat zou binnen de beschikbare setting praktisch niet haalbaar zijn.

IV. Resultaten

A. Studieselectie

Aan de hand van de zoekstrategie werden in totaal 9340 artikelen geïdentificeerd. Na het verwijderen van duplicaten werden 5530 artikels gescreend op titel en abstract, waarna 132 artikelen op full-text gescreend werden. Hieruit konden 108 artikelen geëxcludeerd worden, met als voornaamste redenen dat de populatie en het studietype niet voldeden aan de selectiecriteria. Meer gedetailleerde informatie over het selectieproces en de redenen voor exclusie is weergegeven in het PRISMA-flowdiagram in *Figuur 1*. Uiteindelijk werden 24 artikelen geïncludeerd in deze systematische review.



Figuur 1. Deze figuur geeft een overzicht van het selectieproces van studies in een PRISMA flowchart.

B. Studiekenmerken geïncludeerde studies

Tabel 2 geeft een overzicht van de studiekarakteristieken van de geïncludeerde studies. Voor zowel naltrexone/bupropion als tirzepatide zijn telkens drie studies beschikbaar. Voor orlistat en semaglutide werden elk vier studies geïncludeerd, waarvan respectievelijk één en twee studies ook een liraglutidegroep bevatten. Daarnaast onderzochten tien studies uitsluitend liraglutide. De publicatiejaren van de studies variëren van 2000 tot 2024. Bijkomstig werden 22 van de 24 studies gesponsord door farmaceutische bedrijven die de onderzochte middelen produceren of produceerden. Voor de overige twee studies ontbreekt deze informatie. Alle geïncludeerde studies zijn RCT's, waarvan het merendeel een placebogecontroleerd design hanteert. De grootte van de interventiegroepen varieerde van 18 tot 2.481 deelnemers. De interventieduur liep uiteen van 6 tot 104 weken. In 15 van de 24 studies wordt expliciet beschreven hoe nevenwerkingen werden gerapporteerd.

Studie	Jaar	Sponsor	Populatiegrootte	Geslacht (V/M, %)	Ras (W/Z/O of W/Z/A/O, %)	Product en dosis	Placebo	interventieduur (weken)	Rapportering
1[31]	2013	Orexigen Therapeutics	992 vs 492	84.6/15.4 vs 84.8/15.2	83/13/3 vs 84/15/2	Nal/Bup 32/360 mg/d	Ja	56	NI
2[32]	2010	Orexigen Therapeutics	573 vs 569 vs 569	85/15 vs 85/15 vs 85/15	75/18/6 vs 74/21/5 vs 76/19/5	Nal/Bup 32/360 of 16/360 mg/d	Ja	56	NI
3[33]	2011	Orexigen Therapeutics	584 vs 200	89.3/10.7 vs 91.6/ 8.4	68.5/24.5/6.9 vs 73.8/21.8/4.5	Nal/Bup 32/360 mg/d	Ja	56	Zelfrapportage en IDS-SR vragenlijst
4[34]	2024	Eli Lilly and Company	335 vs 335	70.4/29.6 vs 70.7/29.3	78.8/11.6/7.8/1.8 vs 81.5/10.7/6.6/1.2	Tirzepatide 10 of 15 mg/w	Ja	52	Open vragen bij elke visite
5[35]	2022	Eli Lilly and Company	630 vs 636 vs 630 vs 643	67.5/32.5 vs 67.1/32.9 vs 67.6/32.4 vs 67.8/32.2	70.3/8.1/10.5/11.2 vs 71.1/ 7.4/11.2/10.3 vs 71.0/7.6/10.8/10.6 vs 70.0/8.6/11/10.4	Tirzepatide 5 of 10 of 15 mg/w	Ja	72	Open vragen bij elke visite
6[36]	2023	Eli Lilly and Company	287 vs 292	63.1/36.9 vs 62.7/37.3	85.7/10.8/0.7/2.8 vs 86.3/11.0/0.7/2.1	Tirzepatide 10 of 15 mg/w	Ja	72	Zelfrapportage, verdiepen met open vragen
7[37]	2000	Hoffmann-La Roche	112 vs 110	89.1/10.9 vs 88/12	93.6/1.8/4.5 vs 96.3/0.9/4.5	Orlistat 120 mg 3dd	Ja	52	NI
8[38]	2004	NI	25 vs 19	84/16 vs 89/11	NI	Orlistat 120 mg 3dd (en Sibutramine)	Nee	12	Open vragen bij elke visite
9[39]	2006	NI	18 vs 9	100/0	0/0/100/0	Orlistat 120 mg 3dd	Nee	12	Actieve bevraging bij elke visite
10[40]	2012	Novo Nordisk	93 vs 93 vs 90 vs 95 vs 95 vs 98	75/25 vs 76/24 vs 76/24 vs 77/23 vs 77/23 vs 75/25	NI	Liraglutide 3/2.4/1.8/1.2 mg/d en Orlistat 120 mg 3dd	Geen placebo voor Orlistat	52	NI
11[41]	2016	Novo Nordisk	176 vs 179	28.3/71.7 vs 27.9/72.1	72.2/18.3/7.2/2.6 vs 75.4/20.1/1.7/2.8	Liraglutide 3 mg/d	Ja	32	NI
12[42]	2015	University of Copenhagen	27 vs 25	81.5/18.5 vs 88/12	100/0/0 vs 100/0/0	Liraglutide 1.2 mg/d	Nee	52	NI

13[43]	2017	Novo Nordisk	1501 vs 747	76/24 vs 77/23	83/10/5/1.9 vs 84/9/5/1.5	Liraglutide 3 mg/d	Ja	160	NI
14[44]	2021	Novo Nordisk	49 vs 48 vs 49 vs 49	63/37 vs 65/35 vs 63/37 vs 63/37	NI	Liraglutide 3mg/d	Ja	52	Actieve bevraging bij elke visite
15[45]	2021	Novo Nordisk	92 vs 93	92/8 vs 93/7	59/38/3 vs 64/35/2	Liraglutide 3 mg/d	Ja	40	Zelfrapportage
16[46]	2015	Novo Nordisk	2481 vs 1242	78.7/21.3 vs 28.1/21.9	84.7/9.7/3.6 vs 85.3/9.2/3.7	Liraglutide 3 mg/d	Ja	56	Actieve bevraging
17[47]	2021	Pfizer	32 vs 28	73.3/16.7 vs 61.5/38.5	70/30/0 vs 73.1/23.1/3.8/0	Liraglutide 3 mg/d	Ja	6	Zelfrapportage
18[48]	2013	Novo Nordisk	212 vs 210	84/16 vs 79/21	80/15/5 vs 88/11/1	Liraglutide 3 mg/d	Ja	56	NI
19[49]	2020	Novo Nordisk	142 vs 140	83.8/16.2 vs 82.9/17.1	78.9/19.0/1.4 vs 82.1/15.7/2.1	Liraglutide 3 mg/d	Ja	56	NI
20[50]	2019	Novo Nordisk	50 vs 50 vs 50	78/22 vs 84/16 vs 76/24	54/44/2 vs 54/46/0 vs 54/44/2	Liraglutide 3 mg/d	Nee	52	Actieve bevraging
21[51] *	2018	Novo Nordisk	102 vs 103 vs 103 vs 136	65/35 vs 65/35 vs 65/35 vs 65/35	75/0/4/22 vs 66/7/3/24 vs 76/9/2/14 vs 71/7/4/18	Semaglutide 0.05/0.1/0.2/0.3/0.4 mg/w en Liraglutide 3.0mg/d	Ja	52	Actieve bevraging bij elke visite + nausea questionnaire
22[52]	2022	Novo Nordisk	126 vs 127 vs 85	81/19 vs 76.4/23.6 vs 77.6/22.4	74.6/19.8/3.2/2.4 vs 74.8/15.7/4.7/4.7 vs 70.6/22.4/3.5/3.5	Semaglutide 2.4 mg/w en Liraglutide 3.0mg/d	Ja	68	Zelfrapportage
23[53]	2022	Novo Nordisk	152 vs 152	80.9/19.1 vs 74.3/25.7	92.8/4.6/1.3/1.3 vs 93.4/3.3/0.0/3.3	Semaglutide 2.4 mg/w	Ja	104	Open vragen
24[54]	2021	Novo Nordisk	1306 vs 655	73.1/26.9 vs 76/24	74.5/5.5/13.9/6.1 vs 76.2/6.0/12.2/5.6	Semaglutide 2.4 mg/w	Ja	68	Vragenlijst

*Tabel 2. Deze tabel geeft een overzicht van de studiekarakteristieken van de geïncludeerde studies, gegroepeerd per geneesmiddel. V/M staat voor vrouw/man, waarbij de verhouding in percentages (%) wordt weergegeven. W/Z/O staat voor wit/zwart/overige; ook dit is in percentages uitgedrukt. De studies in het wit bevatten 2 geneesmiddelen, meer bepaald diegene die erboven en onder weergegeven staan. * Deze studie heeft meerdere groepen waarbij de dosis van semaglutide telkens verschillend is. Enkel de data van de dosissen die relevant worden geacht, namelijk 0,3 en 0,4mg worden weergegeven. Dit is zo voor deze tabel en alle tabellen die volgen.*

C. Resultaten per geneesmiddel

1. Naltrexone/bupropion

Er werden drie studies geïncludeerd die informatie bevatten over naltrexone/bupropion. Alle studies waren gerandomiseerd, placebogecontroleerd en hadden een gelijke interventieduur. Eén studie had een grotere interventiegroep (992 deelnemers) in vergelijking met de andere studies (573/569 en 584 deelnemers). Eén van de studies had zowel een interventiegroep met een hogere dosering naltrexone (32 mg) als een lagere dosering (16 mg). In één studie werd de wijze van rapportage van nevenwerkingen expliciet beschreven. Alle studies werden gesponsord door dezelfde sponsor, Orexigen Therapeutics. Dit is het farmaceutische bedrijf dat het product verkoopt onder de naam Contrave.

Twee studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens één nevenwerking. In de interventiegroepen bedroeg het laagst gerapporteerde percentage 80% en het hoogst gerapporteerde percentage 85,9%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 68,5% en 75,2%.

Geen van de studies beschreef specifiek het aantal patiënten met gastro-intestinale nevenwerkingen.

Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig stopzette omwille van nevenwerkingen in het algemeen werd gerapporteerd in twee studies. In de interventiegroepen was het laagste percentage 19,5% en het hoogst gerapporteerde percentage 24,3%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 9,8% en 13,8%.

Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig moest stopzetten wegens gastro-intestinale nevenwerkingen werd slechts gerapporteerd in één studie. Het laagst gerapporteerde percentage bedroeg 7,4% in de interventiegroep en 8,4% het hoogste. Het percentage gerapporteerd in de controlegroep was 1,6%.

Alle drie de studies rapporteerden het aantal ernstige nevenwerkingen. Het laagst gerapporteerde percentage bedroeg <0,5% in de interventiegroepen en 0% in de controlegroepen. Het hoogst gerapporteerde percentage bedroeg 2,1% in de interventiegroepen en 1,4% in de controlegroepen.

Tabel 3 biedt een overzicht van bovengenoemde resultaten. Hierbij zijn alle cijfers weergegeven in percentages waarbij decimalen werden afgerond. In *Tabel 4* staan de relevante en vaak voorkomende nevenwerkingen en ernstige nevenwerkingen opgelijst per dosis.

Studies	Min 1 AE	GI AE	AE en stop	GI AE en stop	SAE
Studie 1	86 vs 75	NI	24*+ vs 14	NI	2 vs 1
Studie 2	83* vs 80* vs 69	NI	20* vs 21* vs 10	8* vs 7* vs 2	2 vs 2 vs 1
Studie 3	*NI*	*NI*	*NI*	*NI°*	*0^ vs 0*

*Tabel 3. Deze tabel is een samenvatting van het aantal nevenwerkingen van naltrexone/bupropion, in percentages (%), opgelijst per studie. * p <0,05 in vergelijking met de controlegroep. + nausea 6 vs 0,2 en hoofdpijn 2,6 vs 0,8. ° nausea 5 vs 0, p <0,001. De cijfers in deze tabel werden afgerond. ^ deze waarde is <0,5.*

Nevenwerkingen	Naltrexone/bupropion 32/360 mg	Naltrexone/bupropion 16/360 mg
Maagdarmstelselaandoeningen		
Nausea	30 -34 vs 11 -5	27 vs 5
Braken	9 - 11 vs 2 - 7	6 vs 3
Diarree	5 - 6 vs 4 - 5	5 vs 5
Obstipatie	16 - 24 vs 5 - 14	16 vs 6
Buikpijn	6 vs 2	NI
Flatulentie	NI	NI
Gastritis	NI	NI
Dyspepsie	NI	NI
Steatorroe	NI	NI
Respiratoir en infectieus		
vBLWI	9 – 10 vs 11	9 vs 11
Nasofaryngitis	5 - 8 vs 5 - 8	6 vs 5
Influenza	NI	NI
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	14 - 24 vs 9 - 18	16 vs 9
Serious adverse events		
Dood	<0.1 vs 0	0 vs 0
Hospitalisatie	<0.1 vs 0	NI
Medical or surgical intervention	<0.1 vs 0	NI
Neoplasmen	NI	NI

Tabel 4. Deze tabel is een samenvatting van de zeer vaak voorkomende of ernstige nevenwerkingen bij naltrexone/bupropion, weergegeven in percentages (%). Alle cijfers, behalve voor de SAE's, werden afgerond.

2. Tirzepatide

Voor tirzepatide werden drie placebogecontroleerde studies geïncludeerd, allen gesponsord door Eli Lilly and Company, de producent van Mounjaro. Eén studie had een grotere interventiegroep (630 - 636 deelnemers) in vergelijking met de andere twee studies (335 en 287 deelnemers). Daarnaast verschilde de interventieduur tussen de studies lichtjes: twee studies hadden een duur van 72 weken en één studie van 52 weken. In alle studies werd de wijze van rapportage beschreven.

Twee studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens één nevenwerking. In de interventiegroepen bedroeg het laagst gerapporteerde percentage 60,3% en het hoogst gerapporteerde percentage 87%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 55,8% en 76,7%.

Geen van de studies specificeerde het aantal patiënten met gastro-intestinale nevenwerkingen.

Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig stopzette omwille van nevenwerkingen in het algemeen werd gerapporteerd door alle drie de studies. In de interventiegroepen was het laagste percentage 1,8% en het hoogst gerapporteerde percentage 10,5%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 0,9% en 2,6%.

Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig moest stopzetten wegens gastro-intestinale nevenwerkingen werd slechts gerapporteerd in één studie. Het percentage in de interventiegroep was 10,5% en in de controlegroep 2,1%.

Alle drie de studies rapporteerden het aantal ernstige nevenwerkingen. Het laagst gerapporteerde percentage bedroeg 3% zowel in de interventie- als in de controlegroepen. Het hoogst gerapporteerde percentage in de interventiegroepen bedroeg 6,9% en 6,8% in de controlegroepen.

Tabel 5 geeft een overzicht van de bovenvermelde resultaten. *Tabel 6* is een oplijsting van de zeer vaak voorkomende en ernstige nevenwerkingen.

Studies	Min 1 AE	GI AE	AE en stop	GI AE en stop	SAE
Studie 4	60 vs 56	NI	2 vs 1	NI	3 vs 3
Studie 5	NI	NI	6 vs 7 vs 4 vs 3	NI	5 vs 7 vs 6 vs 7
Studie 6	87 vs 77	NI	11 vs 2	11 vs 2	6 vs 5

Tabel 5. Deze tabel is een samenvatting van het aantal nevenwerkingen van tirzepatide, in percentages (%), opgelijst per studie. De cijfers in deze tabel werden afgerond.

Nevenwerkingen	Tirzepatide 10-15 mg	Tirzepatide 15 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 5 mg
Maagdarmstelselaandoeningen				
Nausea	8 - 40 vs 3 -14	31 vs 10	33 vs 10	25 vs 10
Braken	6 - 18 vs 1.2 - 1.4	12 vs 2	11 vs 2	8 vs 2
Diarree	11 - 31 vs 5 - 9	23 vs 7	21 vs 7	19 vs 7
Obstipatie	23 vs 7	12 vs 6	17 vs 6	17 vs 6
Buikpijn	11 vs 2	5 vs 3	5 vs 3	5 vs 3
Flatulentie	7 vs 3	NI	NI	NI
Gastritis	NI	NI	NI	NI
Dyspepsie	9 vs 3	11 vs 4	10 vs 4	10 vs 4
Steatorroe	NI	NI	NI	NI
Respiratoir en infectieus				
vBLWI	3 – 9 vs 5 – 7	NI	NI	NI
Nasofaryngitis	NI	NI	NI	NI
Influenza	4 vs 9	NI	NI	NI
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	9 vs 8	7 vs 7	7 vs 7	7 vs 7
Serious adverse events				
Dood	0.3 vs 0.3	0.2 vs 0.6	0.3 vs 0.6	0.6 vs 0.6
Hospitalisatie	NI	NI	NI	NI
Medical or surgical intervention	NI	NI	NI	NI
Neoplasmen	1.7 - 3 vs 1 - 3	0.8 vs 1.1	0.5 vs 1.1	1.4 vs 1.1

Tabel 6. Deze tabel is een samenvatting van de zeer vaak voorkomende of ernstige nevenwerkingen bij tirzepatide, weergegeven in percentages (%). Alle cijfers, behalve voor de SAE's, werden afgerond.

3. Orlistat

Voor orlistat werden vier studies geïncludeerd waarvan drie uitsluitend orlistat onderzochten en één zowel orlistat als liraglutide. Deze laatste werd gesponsord door Novo Nordisk, de producent van Saxenda. Eén studie werd gesponsord door Hoffmann-La Roche, de oude producent van Xenical. Van de resterende twee studies hebben we geen informatie over een mogelijke sponsor. Twee studies hadden een grotere interventiegroep (95 en 112 deelnemers) en een interventieduur van 52 weken. De andere twee studies hadden kleinere interventiegroepen (25 en 18 deelnemers) en een interventieduur van 12 weken. Eén studie includeerde uitsluitend vrouwelijke deelnemers. In één studie werd een placebo controlegroep gebruikt. In twee van de vier studies werd de wijze van rapportage beschreven.

Twee studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens één nevenwerking. In de interventiegroepen bedroeg het laagst gerapporteerde percentage 50% en het hoogst gerapporteerde percentage 93,7%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 33,3% en 88,8%.

Drie studies beschreven specifiek het aantal patiënten met gastro-intestinale nevenwerkingen. Het laagst gerapporteerde percentage in de interventiegroepen was 48% en het hoogst 82,1%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 25% en 56,4%.

Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig stopzette omwille van nevenwerkingen in het algemeen werd gerapporteerd in alle vier de studies. Zowel in de interventie- als in de controlegroepen was het laagst beschreven percentage 0%. Het hoogst gerapporteerde percentage in de interventie- en controlegroepen was respectievelijk 7,9% en 6,1%.

Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig moest stopzetten wegens gastro-intestinale nevenwerkingen werd gerapporteerd in drie studies. Het laagste percentage was 0% zowel in de interventie- als controlegroepen. Het hoogste percentage in de interventiegroepen was 3% en in de controlegroepen 1%.

Slechts één studie rapporteerde het aantal ernstige nevenwerkingen. Het percentage in de interventiegroep was 2,1% en 3,1% in de controlegroep.

Een overzicht van deze resultaten wordt weergegeven in *Tabel 7*. Over welke nevenwerkingen dit gaat, wordt weergegeven in *Tabel 8*.

Studies	Min 1 AE	GI AE	AE en stop	GI AE en stop	SAE
Studie 7	NI	82 vs 56	8 vs 6	3 vs 1	NI
Studie 8	NI	48 vs NI*	0 vs 0 vs 5 vs 0	0 vs 0 vs 0 vs 0	NI
Studie 9	50 vs 33	NI	0	0	NI
Studie 10	94 vs 89	63 vs 38	3 vs 3	NI	2 vs 3

*Tabel 7. Deze tabel is een samenvatting van het aantal nevenwerkingen van orlistat, in percentages (%), opgelijst per studie. In studie 10 worden ook verschillende dosissen van liraglutide bekeken, maar die worden hier niet weergegeven. Deze zijn te vinden in Tabel 10. *Deze studie heeft 4 groepen. Informatie rondom de combinatiegroep en sibutraminegroep werd weggelaten. Wat betreft de dieetgroep, daarbij ontbraken gegevens rondom de nevenwerkingen. De cijfers in deze tabel werden afgerond.*

Nevenwerkingen	Orlistat 360 mg
Maagdarmstelselaandoeningen	
Nausea	11 vs 11
Braken	2 vs NI
Diarree	12 - 76 vs 22
Obstipatie	0 - 7 vs 10
Buikpijn	12 - 17 vs 17
Flatulentie	11 vs NI
Gastritis	NI
Dyspepsie	3 vs NI
Steatorroe	16 – 39 vs 1
Respiratoir en infectieus	
vBLWI	6 vs 5
Nasofaryngitis	NI
Influenza	13 vs 10
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn	4 - 11 vs 0 - 9
Serious adverse events	
Dood	0 vs 0
Hospitalisatie	NI
Medical or surgical intervention	NI
Neoplasmen	NI

Tabel 8. Deze tabel is een samenvatting van de zeer vaak voorkomende of ernstige nevenwerkingen bij orlistat, weergegeven in percentages (%). Alle cijfers, behalve voor de SAE's, werden afgerond.

4. Liraglutide

Er werden dertien studies geïncludeerd met informatie over liraglutide, waarvan één studie ook orlistat en twee studies ook semaglutide onderzochten. Buiten twee studies, die gesponsord werden door Pfizer en de Universiteit van Kopenhagen, werd de rest gesponsord door Novo Nordisk. De grootte van de interventiegroepen varieerde van 27 tot 2481 deelnemers en de interventieduur van 6 tot 160 weken. De studies werden gepubliceerd tussen 2012 en 2022. Elf van de dertien studies hadden een placebo controlegroep. In zeven studies werd de wijze van rapportage beschreven.

Tien studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens één nevenwerking. In de interventiegroepen bedroeg het laagst gerapporteerde percentage 81% en het hoogst gerapporteerde percentage 100%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 60% en 95,3%.

Zeven studies beschreven het aantal patiënten met gastro-intestinale nevenwerkingen. In de interventiegroepen was het laagst gerapporteerde percentage 47% en het hoogst gerapporteerde percentage 86%. In de controlegroepen bedroegen deze percentages respectievelijk 13% en 55,3%.

Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig stopzette wegens nevenwerkingen in het algemeen werd gerapporteerd in negen studies. Het laagst gerapporteerde percentage bedroeg 0% in zowel de interventie- als de controlegroep. Het hoogst gerapporteerde percentage bedroeg 13% in de interventiegroep en 8,6% in de controlegroep.

Slechts één studie rapporteerde het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig moest stopzetten omwille van gastro-intestinale nevenwerkingen. In deze studie bedroeg het percentage 4% in de interventiegroep en 1% in de controlegroep.

Alle dertien studies rapporteerden het aantal ernstige nevenwerkingen. Het laagst gerapporteerde percentage bedroeg 0% in zowel de interventie- als de controlegroep. Het hoogst gerapporteerde percentage bedroeg 15% in de interventiegroep en 13% in de controlegroep.

Tabel 9 en 10 geven een overzicht van deze resultaten.

Studies	Min 1 AE	GI AE	AE en stop	GI AE en stop	SAE
Studie 10	96 vs 95 vs 93 vs 93 vs 89	77 vs 71 vs 64 vs 58 vs 38	8 vs 13 vs 7 vs 5 vs 3	NI	8 vs 4 s 8 vs 2 vs 3
Studie 11	NI	NI	NI	NI	3 vs 3
Studie 12	81 vs 60	51 vs 32	0 vs 0	NI	0 vs 0
Studie 13	95 vs 89	NI	13 vs 6	NI	15 vs 13
Studie 14*	92 vs 100 vs 81 vs 86	71 vs 86 vs 65 vs 45	2 vs 2 vs 6 vs 0	NI	8 vs 12 vs 8 vs 4
Studie 15	NI	47 vs 13	NI	NI	0 vs 0
Studie 16	NI	NI	NI	NI	6 vs 5
Studie 17	97 vs 71	NI	13 vs 0	NI	0 vs 0
Studie 18	92 vs 89	74 vs 45	9 vs 9	NI	4 vs 2
Studie 19	96 vs 89	71 vs 49	9 vs 4	NI	4 vs 1
Studie 20	94 vs 90 vs 60	NI	NI	NI	6 vs 0 vs 4
Studie 21	85 vs 79	NI	9 vs 3	4 vs 1	4 vs 8
Studie 22	96 vs 95	83 vs 55	13 vs 4	NI	11 vs 7

*Tabel 9. Deze tabel is een samenvatting van het aantal nevenwerkingen van liraglutide, in percentages (%), opgelijst per studie. In studie 10 wordt er ook naar orlistat gekeken en in studies 21 en 22 naar semaglutide. Deze resultaten zijn hier niet weergegeven, maar zijn terug te vinden in respectievelijk Tabel 8 en Tabel 12. * Studie 14 heeft 4 verschillende groepen, namelijk placebo, placebo + beweging, interventie en interventie + beweging. De cijfers in Tabel 10 zijn dan ook in deze volgorde weergegeven. De cijfers in deze tabel werden afgerond.*

Nevenwerkingen	Liraglutide 3.0 mg	Liraglutide 2.4 mg	Liraglutide 1.8 mg	Liraglutide 1.2 mg
Maagdarmstelselaandoeningen				
Nausea	27 - 65 vs 7 - 31	38 vs 7	32 vs 7	24 - 40 vs 4 - 7
Braken	7 - 23 vs 0 - 12	15 vs 2	10 vs 2	5 - 7 vs 2 - 4
Diarree	12 - 34 vs 8 - 16	12 vs 10	10 vs 10	8 - 11 vs 4 - 10
Obstipatie	12 - 34 vs 3 - 19	13 vs 10	12 vs 12	7 - 16 vs 4 - 12
Buikpijn	5 - 37 vs 1 - 27	7 vs 5	6 vs 5	0 - 7 vs 5 - 8
Flatulentie	3 - 16 vs 1 - 10	4 vs 1	4 vs 1	0 vs 1
Gastritis	9 vs 6	NI	NI	NI
Dyspepsie	6 - 22 vs 0 - 7	10 vs 3	8 vs 3	6 - 7 vs 0 - 3
Steatorroe	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Respiratoir en infectieus				
vBLWI	9 – 32 vs 10 - 35	NI	NI	NI
Nasofaryngitis	0 - 26 vs 6- 28	NI	NI	NI
Influenza	4 - 27 vs 5 - 21	NI	NI	4 vs 12
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	2 - 35 vs 5 - 22	NI	NI	11 vs 0
Serious adverse events				
Dood	0 - <0.1 vs 0 - <0.1	NI	NI	NI
Hospitalisatie	NI	NI	NI	NI
Medical or surgical intervention	NI	NI	NI	NI
Neoplasmen	0 - 3 vs <0.1 - 0.6	NI	NI	NI

Tabel 10. Deze tabel is een samenvatting van de zeer vaak voorkomende of ernstige nevenwerkingen bij liraglutide, weergegeven in percentages (%). Alle cijfers, behalve voor de SAE's, werden afgerond.

5. Semaglutide

De informatie over semaglutide was afkomstig uit vier studies, waarvan twee ook informatie over liraglutide bevatten. Alle studies waren placebogecontroleerd en gesponsord door Novo Nordisk, de producent van Wegovy. Drie studies hadden een vergelijkbare populatiegrootte (103 - 150 deelnemers), terwijl één studie een grotere interventiegroep had (1306 deelnemers). De interventieduur varieerde van 52 tot 104 weken. In alle studies werd de wijze van rapportage beschreven.

Alle vier de studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens één nevenwerking. In de interventiegroepen bedroeg het laagst gerapporteerde percentage 89,7% en het hoogst gerapporteerde percentage 96,1%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 79% en 95,3%.

Twee studies beschreven specifiek het aantal patiënten met gastro-intestinale nevenwerkingen. Het laagst gerapporteerde percentage in de interventiegroepen was 74,2% en het hoogst 84,1%. In de controlegroepen waren deze percentages respectievelijk 47,9% en 55,3%.

Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig stopzette omwille van nevenwerkingen in het algemeen werd gerapporteerd in alle vier de studies. In de interventiegroepen was het laagst gerapporteerde percentage 3,2% en het hoogst gerapporteerde percentage 13%. In de controlegroepen waren dit respectievelijk 3% en 4,6%.

Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig moest stopzetten wegens gastro-intestinale nevenwerkingen werd gerapporteerd in drie studies. Het laagste percentage was 3% in de interventiegroepen en 0,7% in de controlegroepen. Het hoogste percentage in de interventiegroepen was 13% en in de controlegroepen 1%.

Alle vier de studies rapporteerden het aantal ernstige nevenwerkingen. Het laagst gerapporteerde percentage in de interventiegroepen was 5% en het hoogste 13%. In de controlegroepen waren dit respectievelijk 6,4% en 11,8%.

Een overzicht van deze resultaten wordt weergegeven in *Tabel 11*. Over welke nevenwerkingen dit gaat, wordt weergegeven in *Tabel 12*.

Studies	Min 1 AE	GI AE	AE en stop	GI AE en stop	SAE
Studie 21	96 vs 93 vs 80	NI	17 vs 8 vs 3	12 vs 8 vs 1	6 vs 7 vs 8
Studie 22	95 vs 95	84 vs 55	3 vs 4	NI	8 vs 7
Studie 23	96 vs 90	NI	6 vs 5	4 vs 1	8 vs 12
Studie 24	90 vs 86	74 vs 48	7 vs 3	5 vs 1	10 vs 6

Tabel 11. Deze tabel is een samenvatting van het aantal nevenwerkingen van semaglutide, in percentages (%), opgelijst per studie. In studie 21 zijn de resultaten van de dosissen 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 en 0.4mg van semaglutide niet weergegeven. Studies 21 en 22 bekeken ook liraglutide, maar deze resultaten zijn hier niet weergegeven. Deze zijn terug te vinden in Tabel 10. De cijfers in deze tabel werden afgerond.

Nevenwerkingen	Semaglutide 2.4 mg	Semaglutide 0.4 mg	Semaglutide 0.3 mg
Maagdarmstelselaandoeningen			
Nausea	44 - 62 vs 17 -22	49 vs 18	54 vs 18
Braken	25 - 30 vs 5 - 7	22 vs 4	21 vs 4
Diarree	32 - 35 vs 16 - 24	27 vs 12	27 vs 12
Obstipatie	23 - 39 vs 10 - 24	28 vs 4	19 vs 4
Buikpijn	10 - 16 vs 6 - 15	NI	NI
Flatulentie	13 vs 7	NI	NI
Gastritis	13 vs 3	NI	NI
Dyspepsie	9 - 13 vs 4 - 6	NI	NI
Steatorroe	NI	NI	NI
Respiratoir en infectieus			
vBLWI	7 – 13 vs 12 – 15	NI	NI
Nasofaryngitis	8 - 22 vs 11 - 20	19 vs 12	16 vs 12
Influenza	4 - 13 vs 7 - 11	NI	NI
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	11 - 16 vs 11 - 12	11 vs 11	14 vs 11
Serious adverse events			
Dood	0 - 0.7 vs 0	1 vs 0	0 vs 0
Hospitalisatie	NI	NI	NI
Medical or surgical intervention	NI	NI	NI
Neoplasmen	1.1 - 2.4 vs 1.1 - 2.6	1 vs 3	0 vs 3

Tabel 12. Deze tabel is een samenvatting van de zeer vaak voorkomende of ernstige nevenwerkingen bij liraglutide, weergegeven in percentages (%). Alle cijfers, behalve voor de SAE's, werden afgerond.

Tot slot werd er een samenvattende tabel opgesteld die een overzicht biedt van de verschillende uitkomsten, gegroepeerd per geneesmiddel. *Tabel 13* geeft hiermee een duidelijk en gestructureerd antwoord op de onderzoeksvraag.

Interventie	Min 1 AE	GI AE	AE en stop	GI AE en stop	SAE
Naltrexone/bupropion 32/360 mg	83.1 - 85.9 vs 75.2	NI	19.5-24.3 vs 9.8-13.8	8.4 vs 1.6	<0.5 - 2.1 vs 0 - 1.4%
Naltrexone/bupropion 16/360 mg	80 vs 68.5	NI	21.4 vs 9.8	7.4 vs 1.6	1.6 vs 1.4
Tirzepatide 10-15 mg	60.3 - 87.1 vs 55.8 - 76.7	NI	1.8 - 10.5 vs 0.9 - 2.1	10.5 vs 2.1	3 - 5.9 vs 3 - 4.8
Tirzepatide 15 mg	NI	NI	6.2 vs 2.6	NI	5.1 vs 6.8
Tirzepatide 10 mg	NI	NI	7.1 vs 2.6	NI	6.9 vs 6.8
Tirzepatide 5 mg	NI	NI	4.2 vs 2.6	NI	6.3 vs 6.8
Orlistat 120 mg 3dd	50 - 93.7 vs 33.3	48 - 82.1 vs 56.4	0 - 7.9 vs 0 - 6.1	0-2.6 vs 0-0.9	2.1 vs 3.1
Liraglutide 3.0 mg	81 - 96.9 vs 60 - 100	47 - 82.7 vs 13 - 86	0-13 vs 0-8.6	4 vs 1	0 - 15 vs 0 - 13
Liraglutide 2.4 mg	93.3 vs 88.8	64.4 vs 37.8	12.9 vs 3.1	NI	7.8 vs 3.1
Liraglutide 1.8 mg	94.6 vs 88.8	71.0 vs 37.8	6.7 vs 3.1	NI	4.3 vs 3.1
Liraglutide 1.2 mg	95.7 vs 88.8	77.4 vs 37.8	5.3 vs 3.1	NI	7.5 vs 3.1
Semaglutide 2.4 mg	89.7 - 96.1 vs 86.5 - 89.5	74.2 - 84.1 vs 47.9	3.2 - 7 vs 3 - 4.6	3.9-4.5 vs 0.7-0.8	7.9 - 9.8 vs 6.4 - 11.8
Semaglutide 0.4 mg	93 vs 79	NI	9 vs 3	8 vs 1	7 vs 8

Tabel 13. Deze tabel geeft een overzicht van de vijf uitkomstmaten, gegroepeerd per geneesmiddel, waarbij de waarden in percentages (%) worden uitgedrukt.

D. Risico op bias per studie

De individuele beoordelingen per studie en per domein zijn weergegeven in *Tabel 14*. Acht studies werden beoordeeld als laag risico op bias, zes studies als matig en tien studies als hoog risico op bias. Van de drie geïncludeerde studies naar naltrexone/bupropion vertoonden twee studies een matig en één studie een hoog risico op bias. De drie studies naar tirzepatide werden allen beoordeeld als een laag risico op bias. Van de vier geïncludeerde studies naar orlistat werden twee studies beoordeeld als een hoog risico op bias en twee studies als een matig risico. Voor liraglutide waren dertien studies beschikbaar, waarvan drie studies een laag risico op bias hadden, zeven studies een hoog risico op bias en de overige drie studies een matig risico vertoonden. De vier studies naar semaglutide werden allen beoordeeld als laag risico op bias.

Studie	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Studie 1	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡	🟡
Studie 2	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡
Studie 3	🟢	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴
Studie 4	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 5	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 6	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 7	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡
Studie 8	🔴	🔴	🔴	🔴	🟡	🔴
Studie 9	🔴	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴
Studie 10	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡
Studie 11	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡
Studie 12	🟡	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴
Studie 13	🟢	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴
Studie 14	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 15	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡
Studie 16	🟢	🔴	🟢	🟢	🟡	🔴
Studie 17	🔴	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴
Studie 18	🟢	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴
Studie 19	🟢	🔴	🟢	🟡	🟡	🔴
Studie 20	🟢	🔴	🟢	🔴	🟡	🔴
Studie 21	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 22	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 23	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Studie 24	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢

Tabel 14. In deze tabel is de ROB2 van elke geïncludeerde studie weergegeven. 🟢 staat voor laag risico, 🟡 staat voor matig risico en 🔴 staat voor hoog risico. Deze werd gemaakt met behulp van artificiële intelligentie.[55]

V. Discussie

Deze review includeerde 24 studies, waarvan bijna de helft over liraglutide. Een mogelijke verklaring hiervoor is omdat dit de eerste GLP-1-analoog was met gewichtsreducerende eigenschappen. Deze ontdekking zorgde op zijn beurt voor vele studies. Semaglutide en tirzepatide kwamen pas zeven jaar later op de markt.[56,57]Anderzijds speelt de effectiviteit en het risico-batenprofiel van de verschillende middelen een rol. Recente resultaten tonen dat dit momenteel het gunstigste is voor de GLP-1-receptoragonisten, meer specifiek tirzepatide en semaglutide.[58,59] Dit maakt bijkomend onderzoek naar de andere of oudere middelen minder interessant.

Op basis van de geïncludeerde studies blijkt dat nevenwerkingen zeer frequent voorkomen bij alle onderzochte farmacologische behandelingen voor obesitas. Hierbij hebben doorgaans meer dan de helft tot vrijwel alle patiënten minstens één nevenwerking gerapporteerd. De waarden voor de controlegroepen liggen ook hoog, maar nog steeds lager dan in de interventiegroepen. Bij beschouwing van de verschillende orgaansystemen blijkt dat vooral gastro-intestinale nevenwerkingen zeer vaak voorkomen. Hierbij zijn nausea, braken, diarree en obstipatie de meest voorkomende nevenwerkingen.

Vroegtijdige stopzetting omwille van nevenwerkingen komt vaak voor. Dit loopt van enkele percenten tot bijna 24%. In de meeste gevallen wordt er niet duidelijk gemaakt door welke specifieke nevenwerkingen dit veroorzaakt wordt of over welke orgaansystemen het gaat. In gevallen waar deze informatie wel beschikbaar is, zien we dat het stoppen in 1/3 tot de helft van de gevallen door gastro-intestinale nevenwerkingen is. Naltrexone/bupropion gaat gepaard met de hoogste uitval wegens nevenwerkingen en orlistat met frequente, maar doorgaans minder tot stopzetting leidende, nevenwerkingen. Ernstige nevenwerkingen waren in alle studies relatief zeldzaam, met slechts beperkte verschillen tussen interventie- en controlegroepen.

De bevindingen van deze review sluiten nauw aan bij de bestaande literatuur over de veiligheid en tolerantie van farmacologische behandelingen voor obesitas. In de systematische review van Shi et al. (2024) werd aangetoond dat naltrexone/bupropion, semaglutide en orlistat geassocieerd zijn met een verhoogd risico op vroegtijdige stopzetting van de behandeling ten gevolge van nevenwerkingen. Daarbij vertoonde naltrexone/bupropion consistent de hoogste uitval.[60] Dit komt overeen met de bekomen resultaten, waarin naltrexone/bupropion eveneens gepaard ging met de grootste impact op therapietrouw. In vergelijking met onze bevindingen werd er geen verhoogde incidentie van ernstige gastro-intestinale nevenwerkingen vastgesteld in de interventiegroepen ten opzichte van controle.

Verder beschrijven Lu et al. (2025) een verhoogde frequentie van gastro-intestinale nevenwerkingen bij naltrexone/bupropion, orlistat, liraglutide en semaglutide, wat het consistente gastro-intestinale nevenwerkingenprofiel van deze middelen bevestigt, zoals ook in onze analyse werd vastgesteld.[61] De review van Moiz et al. (2025) rapporteert eveneens dat GLP-1-receptoragonisten, waaronder semaglutide, liraglutide en tirzepatide, significant vaker gastro-intestinale nevenwerkingen veroorzaken dan het placeboproduct, terwijl ernstige nevenwerkingen zeldzaam blijven.[62] Gecombineerd bekrachtigen deze bevindingen dat gastro-intestinale nevenwerkingen een centrale rol spelen in de tolerantie en therapietrouw van obesitasmedicatie, terwijl ernstige ongewenste effecten over alle behandelingen heen relatief zeldzaam blijven.

Een sterkte van deze review is dat deze is uitgevoerd volgens een systematische en reproduceerbare aanpak, met vooraf gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria. De review biedt een transparante en gestructureerde samenvatting van de momenteel beschikbare gegevens over nevenwerkingen van door de EMA goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van obesitas. De descriptieve synthese liet toe om de heterogeniteit in uitkomstmaten te integreren en kritisch te duiden, wat bijzonder relevant is gezien de variabele en vaak inconsistente rapportage van nevenwerkingen in de literatuur. Daarnaast wordt een gedetailleerde en klinisch relevante beschrijving gegeven van zowel frequent voorkomende als ernstige nevenwerkingen, wat de toepasbaarheid van de bevindingen in de klinische praktijk versterkt.

A. Beperkingen geïncludeerde studies

De belangrijkste beperking van de geïncludeerde studies is het niet uitvoeren van een statistische analyse op de resultaten. Enkel de drie studies die naltrexone/bupropion bestuderen hebben dit gedaan door een p-waarde te berekenen tussen de interventiegroep en de controlegroep. Het bepalen van de p-waarde maakt het dan ook mogelijk om in deze studies definitieve uitspraken te doen, welke niet mogelijk zijn in de andere studies. Daarentegen zou een statistische analyse met betrouwbaarheidsintervallen het mogelijk maken om ook de verschillende studies met elkaar te vergelijken. Dit laatste zal ook nodig zijn om een meta-analyse te kunnen uitvoeren.

De heterogeniteit en onvolledigheid van de rapportering van nevenwerkingen is een andere belangrijke methodologische beperking. Er is sprake van mogelijke selectieve rapporteringsbias, aangezien niet alle studies duidelijk vermelden op welke manier nevenwerkingen werden gerapporteerd. Waar dit wel werd beschreven, bestonden aanzienlijke verschillen tussen studies; sommige maakten gebruik van zelfrapportage, andere van gestructureerde vragenlijsten en enkele combineerden beide methoden. Deze variatie beperkt de vergelijkbaarheid van resultaten tussen de studies. Bovendien werd voor de meeste nevenwerkingen geen gestandaardiseerde methode gebruikt om het optreden of de ernst ervan vast te stellen. Zo vermeldt studie 8 expliciet dat diarree en steatorroe beide onder de noemer 'diarree' vallen, in tegenstelling tot andere studies die dit wel als aparte entiteiten zien of niet specifiëren. Als gevolg hiervan is het niet altijd duidelijk of eenzelfde nevenwerking steeds onder dezelfde noemer valt en of de ernst vergelijkbaar is. Dit bemoeilijkt de kwantitatieve vergelijking en pooling van de data met mogelijk een verschil in impact voor de patiënt. Het verschil van rapporteren en het ontbreken van gestandaardiseerde meetmethodes is ook te zien in de ROB2's van de verschillende studies. Twee derde van de geïncludeerde studies vertoont een matig of hoog risico op bias. Dit maakt de betrouwbaarheid van het merendeel van de studies op zijn minst twijfelachtig en bijgevolg ook onze resultaten. Enkel de studies van tirzepatide en semaglutide hebben allemaal een laag risico op bias.

Naast de heterogeniteit in de rapportering van nevenwerkingen werd in de geïncludeerde literatuur ook een aanzienlijke variatie vastgesteld in studieopzet, zoals studieduur, duur van de interventie en populatiegrootte. Deze variatie heeft belangrijke implicaties voor de interpretatie van de resultaten. Zo heeft studie 4 een lead-in periode met tirzepatide van 36 weken voor de start van de studie, met nadien enkel randomisatie van de patiënten die de hoogste dosissen (10 en 15 mg) tolereerden. Deze studieopzet heeft een invloed op het aantal gerapporteerde nevenwerkingen. Verder kunnen kortdurende studies bijvoorbeeld onvoldoende zijn om laattijdige of cumulatieve nevenwerkingen te detecteren, terwijl langere follow-up vaker gepaard gaat met hogere gerapporteerde incidentie van nevenwerkingen en stopzetting. Studie 13 met liraglutide heeft een interventieduur van 160 weken en studie 23 met semaglutide heeft een interventieduur van 104 weken. Dit kan resulteren in een hogere frequentie aan nevenwerkingen, voornamelijk wat betreft de ernstige nevenwerkingen.

Een opvallende vaststelling is dat de meeste studies in westerse landen werden uitgevoerd en de patiëntenpopulatie voornamelijk bestond uit witte individuen. Hierdoor kunnen we niet zomaar dezelfde uitspraken doen over de niet-witte populatie, aangezien er mogelijks raciale verschillen zijn. Deze ongelijkheid zien we ook terugkomen bij het geslacht. Bij de meeste studies bestaat de populatie voor de overgrote meerderheid uit vrouwen.

Voor een aanzienlijk aantal nevenwerkingen waren weinig tot geen gegevens beschikbaar. Het gaat hierbij vooral over de nevenwerkingen die niet gastro-intestinaal zijn, die wel vermeld worden in de SKP's. In meerdere studies werden deze nevenwerkingen niet systematisch opgevolgd of actief bevraagd, waardoor de gerapporteerde nevenwerkingen mogelijk een onderschatting zijn. Daarnaast wordt stopzetting specifiek door gastro-intestinale nevenwerkingen slechts in een beperkt aantal studies afzonderlijk vermeld. Dit kan opnieuw leiden tot onderrapportage en rapporteringsbias.

Ten slotte werd in sommige studies aan het begin van de follow-up een glycemiemeting uitgevoerd, waaruit bleek dat een deel van de geïncludeerde deelnemers diabetes had, ondanks exclusiecriteria. Andere studies voerden deze screening niet uit, waardoor niet kan worden uitgesloten dat ook daar deelnemers met niet-gediagnosticeerde diabetes werden geïncludeerd. Dit vormt een belangrijke beperking, aangezien diabetes invloed kan hebben op uitkomsten, in het bijzonder cardiovasculaire risico's. Toekomstige studies zouden daarom systematisch diabetes moeten uitsluiten via objectieve metingen voorafgaand aan inclusie, om met grotere zekerheid uitspraken te kunnen doen over effecten bij obese patiënten zonder diabetes.

B. Beperkingen reviewproces

Ondanks de overeenkomst tussen de bekomen resultaten en de bevindingen die reeds in de literatuur werden beschreven, is het belangrijk te benadrukken dat in deze review geen statistische analyse of meta-analyse werd uitgevoerd. Ook het ontbreken van een formele methode zoals GRADE voor het beoordelen van de bewijskracht van onze bevindingen, is een zwakte van de studie. Deze twee beperkingen resulteren in het feit dat de resultaten uitsluitend descriptief moeten worden geïnterpreteerd en dat zij geen conclusies toelaten over statistische significantie, de exacte effectgrootte en de bewijskracht van de resultaten.

Daarnaast dient ook aandacht te worden besteed aan de geïncludeerde studietypes binnen deze review. In deze review waren de mogelijke studietypes de cohortstudies en RCT's, maar zoals reeds vermeld werden er enkel RCT's geïncludeerd. De cohortstudies zijn vaak van langere duur, waardoor het mogelijk is om zeldzame nevenwerkingen of nevenwerkingen die pas na langere tijd ontstaan op te sporen. Het missen van cohortstudies kan leiden tot een onderschatting van die nevenwerkingen en zo de resultaten beïnvloeden.

De meeste studies rapporteerden nevenwerkingen uitsluitend in absolute aantallen en percentages, vaak met toepassing van een arbitraire afkapwaarde, doorgaans 5% of 10%. In deze systematische review werd gekozen voor een afkapwaarde van 10% om te focussen op de meest voorkomende nevenwerkingen. Deze keuze sluit aan bij de gehanteerde terminologie in het SKP, waarin nevenwerkingen met een frequentie van ≥10% als "zeer vaak" worden geclassificeerd. Ook voor nevenwerkingen die volgens het SKP slechts tussen 1 en 10% voorkomen, werd de data verzameld, maar dit werd niet gerapporteerd in de hoofdtekst. Nevenwerkingen die <1% voorkomen én ook niet ernstig zijn, blijven buiten beschouwing van deze review.

Bovenstaande methodologische keuzes kunnen aanleiding geven tot verschillende vormen van bias. Het ontbreken van statistische analyses en een formele beoordeling van de bewijskracht kan leiden tot interpretatiebias, aangezien de resultaten niet kunnen worden gewogen op basis van precisie of zekerheid. Daarnaast kan het exclusief includeren van RCT's bijdragen aan selectiebias, met name door een mogelijke onderschatting van zeldzame of laattijdig optredende nevenwerkingen. Verder vergroot de overwegend descriptieve rapportage van nevenwerkingen in combinatie met het hanteren van frequentiedrempels, het risico op selectieve rapportagebias, waardoor minder frequente nevenwerkingen mogelijk onderbelicht blijven.

De resultaten van deze review benadrukken de noodzaak van een meer gestandaardiseerde en transparante rapportage van nevenwerkingen in toekomstig onderzoek. Het gebruik van uniforme definities en meetinstrumenten voor zowel het optreden als de ernst van nevenwerkingen is essentieel. Daarnaast zijn studies met een gelijkaardige opzet en een voldoende lange follow-upduur nodig om relevante resultaten te kunnen vergelijken. Specifiek zijn cohortstudies hierbij een meerwaarde om zeldzame nevenwerkingen op te sporen. Bovendien is het gebruik van statistische analyses noodzakelijk om een verband te kunnen aantonen tussen de nevenwerkingen en het gebruik van de medicatie. Verder dienen toekomstige studies expliciet rekening te houden met doseringsschema's en fasen van dosisopbouw, gezien hun mogelijke invloed op het nevenwerkingenprofiel, vooral bij GLP-1-receptoragonisten. Tot slot is een strengere en uniforme screening op comorbiditeiten, zoals diabetes, noodzakelijk om de interpretatie en generaliseerbaarheid van veiligheidsgegevens te verbeteren.

Deze systematische review werd niet geregistreerd in een openbaar register, aangezien er geen intentie was tot publicatie.

VI. Conclusie

Deze systematische review toont aan dat nevenwerkingen zeer frequent voorkomen bij alle door de EMA goedgekeurde farmacologische behandelingen voor obesitas, waarbij gastro-intestinale nevenwerkingen het meest prominent aanwezig zijn. Hoewel ernstige nevenwerkingen over alle onderzochte middelen heen relatief zeldzaam blijven, blijkt de tolerantie van de medicatie een belangrijke beperkende factor. Vroegtijdige stopzetting wegens nevenwerkingen komt regelmatig voor en treedt duidelijk vaker op in interventiegroepen dan in de controlegroep. De mate waarin nevenwerkingen leiden tot stopzetting verschilt echter tussen de verschillende geneesmiddelen.

Ondanks de consistente patronen die werden waargenomen, wordt de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt door de aanzienlijke heterogeniteit in studiedesign en rapportage van nevenwerkingen. Verder vertonen het merendeel van de studies een matig of hoog risico op bias, wat de betrouwbaarheid van de resultaten vermindert. Tot slot voerden een merendeel van de studies geen statistische analyse uit met betrekking tot de nevenwerkingen. Al deze factoren maakten het niet mogelijk om een kwantitatieve synthese te doen. De bevindingen van deze review zijn dan ook descriptief weergegeven. Niettemin biedt deze review een gestructureerd en actueel overzicht van de beschikbare evidentie over de veiligheid en tolerantie van obesitasmedicatie, met klinisch relevante inzichten voor de praktijk.

Tot slot is het belangrijk dat er blijvend onderzoek gebeurt naar de nevenwerkingen van deze middelen. Zoals hierboven vermeld zijn er te weinig studies die op een gestandaardiseerde manier de nevenwerkingen onderzoeken. Anderzijds is dit een domein in de geneeskunde waar de laatste jaren steeds meer middelen bijkomen en waarbij het landschap in sneltreinvaart verandert. Zo heeft de FDA in december 2025 semaglutide (Wegovy) voor oraal gebruik goedgekeurd en in maart van 2026 een hoge dosis (7,2 mg) voor subcutaan gebruik van dit middel.[63,64] Toekomstig onderzoek met gestandaardiseerde rapportage van nevenwerkingen, langere follow-up, uniforme inclusiecriteria en statistische analyses is noodzakelijk om een betere vergelijking van de veiligheid van obesitasmedicatie mogelijk te maken. Op die manier kunnen patiënten en zorgverleners beter worden ondersteund bij geïnformeerde behandelbeslissingen.

VII. Overige informatie

Deze systematische review werd niet gefinancierd.

Bibliografie

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Accessed December 7, 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. World Health Organization. Obesity. Accessed December 7, 2025. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
3. Cijfers | sciensano.be. Accessed November 25, 2025. https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/obesitas/cijfers
4. Risico's en gevaren | sciensano.be. Accessed November 25, 2025. https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/obesitas/risicos-en-gevaren#gezondheidsproblemen-als-gevolg-van-obesitas-
5. Sarwer DB, Polonsky HM. The Psychosocial Burden of Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):677-688. doi:10.1016/J.ECL.2016.04.016
6. Lingvay I, Cohen R V., Roux CW le, Sumithran P. Obesity in adults. *The Lancet*. 2024;404(10456):972-987. doi:10.1016/S0140-6736(24)01210-8
7. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):222S-225S. doi:10.1093/AJCN/82.1.222S
8. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JPH. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):621-626. doi:10.1242/DMM.009621
9. Bray GA. Medical treatment of obesity: The past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):665-684. doi:10.1016/J.BPG.2014.07.015
10. Xenical | European Medicines Agency (EMA). Accessed September 24, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical
11. Mysimba | European Medicines Agency (EMA). Accessed September 24, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba
12. Saxenda | European Medicines Agency (EMA). Accessed September 24, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda
13. Wegovy | European Medicines Agency (EMA). Accessed September 24, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy
14. Mounjaro | European Medicines Agency (EMA). Accessed September 24, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro
15. Prescription Medications to Treat Overweight & Obesity - NIDDK. Accessed March 28, 2026. https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/prescription-medications-treat-overweight-obesity
16. Qsiva | European Medicines Agency (EMA). Accessed March 28, 2026. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qsiva
17. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-2434. doi:10.1001/JAMA.2016.7602
18. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024;403(10434):e21-e31. doi:10.1016/S0140-6736(24)00351-9

19. Khalil H, Ellwood L, Lord H, Fernandez R. Pharmacological Treatment for Obesity in Adults: An Umbrella Review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(7):691-705. doi:10.1177/1060028019898912;WGROUP:STRING:PUBLICATION
20. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity 2023 47:8*. 2023;47(8):677-685. doi:10.1038/S41366-023-01321-5
21. Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Practice*. 2024;30(2):160-171. doi:10.1016/j.eprac.2023.11.007
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/BMJ.N71
23. Definitions for New Race and Ethnicity Categories. Accessed March 28, 2026. https://nces.ed.gov/ipeds/report-your-data/race-ethnicity-definitions
24. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study | Cochrane. Accessed March 29, 2026. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-25
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. Published online 2019:366.
26. 20190814_RoB_2.0_cribsheet_parallel_trial .pdf - Google Drive. Accessed December 7, 2025. https://drive.google.com/file/d/1Q4Fk3HCuBRwIDWTGZa5oH11OdR4Gbhdo/view
27. What is a Serious Adverse Event? | FDA. Accessed December 7, 2025. https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event
28. Serious adverse reaction | European Medicines Agency (EMA). Accessed December 7, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/serious-adverse-reaction
29. Inleiding MedDRA versie 27.0. Published online 2013.
30. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/BMJ.L6890
31. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesity-related Risk Factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935. doi:10.1002/oby.20309
32. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, 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. *The Lancet*. 2010;376(9741):595-605. doi:10.1016/S0140-6736(10)60888-4
33. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD trial. *Obesity*. 2011;19(1):110-120. doi:10.1038/oby.2010.147
34. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;331(1):38. doi:10.1001/jama.2023.24945

35. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/nejmoa2206038
36. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature Medicine 2023 29:11*. 2023;29(11):2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02597-w
37. Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *International Journal of Obesity 2000 24:3*. 2000;24(3):306-313. doi:10.1038/sj.ijo.0801128
38. Kaya A, Aydin N, Topsever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(10):582-587. doi:10.1016/j.biopha.2004.09.006
39. Turker I, Guvener Demirag N, Tanaci N, Uslu Tutar N, Kirbas I. Effects of orlistat plus diet on postprandial lipemia and brachial artery reactivity in normolipidemic, obese women with normal glucose tolerance: A prospective, randomized, controlled Study. *Current Therapeutic Research*. 2006;67(3):159-173. doi:10.1016/j.curtheres.2006.06.001
40. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2011;36(6):843. doi:10.1038/ijo.2011.158
41. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310. doi:10.1038/ijo.2016.52
42. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2014;39(5):834. doi:10.1038/ijo.2014.177
43. Le Roux CW, Astrup AV, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
44. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(18):1719-1730. doi:10.1056/nejmoa2028198
45. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):595-605. doi:10.1016/S2213-8587(21)00179-0
46. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/nejmoa1411892
47. Saxena AR, Banerjee A, Corbin KD, Parsons SA, Smith SR. Energy intake as a short-term biomarker for weight loss in adults with obesity receiving liraglutide: A randomized trial. *Obes Sci Pract*. 2021;7(3):281-290. doi:10.1002/osp4.486

48. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity 2013 37:11*. 2013;37(11):1443-1451. doi:10.1038/ijo.2013.120
49. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(3):529. doi:10.1002/oby.22726
50. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity*. 2019;27(1):75-86. doi:10.1002/oby.22359
51. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. 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. *The Lancet*. 2018;392(10148):637-649. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2
52. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. 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;327(2):138. doi:10.1001/jama.2021.23619
53. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature Medicine 2022 28:10*. 2022;28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4
54. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/nejmoa2032183
55. Google Gemini. Risk of Bias Tabel and Sorting [tekst-naar-beeld model]. Accessed March 24, 2026. https://gemini.google.com/?hl=nl-BE
56. Darwish R, Abu-Sharia G, Butler AE. History of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Pharmacol Res*. 2025;222:108045. doi:10.1016/j.phrs.2025.108045
57. Friedman JM. The discovery and development of GLP-1 based drugs that have revolutionized the treatment of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(39). doi:10.1073/pnas.2415550121
58. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024;403(10434):e21-e31. doi:10.1016/S0140-6736(24)00351-9
59. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. *Nature Medicine 2025 31:10*. 2025;31(10):3317-3329. doi:10.1038/s41591-025-03978-z
60. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024;403(10434):e21-e31. doi:10.1016/S0140-6736(24)00351-9
61. Lu TT, Liu B, Ge L, Liu YL, Lu Y. Association of long-term weight management pharmacotherapy with multiple health outcomes: an umbrella review and evidence map. *International Journal of Obesity 2025 49:3*. 2025;49(3):464-477. doi:10.1038/s41366-025-01719-3

62. Moiz A, Filion KB, Toutounchi H, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes. *https://doi-org.kuleuven.e-bronnen.be/107326/ANNALS-24-01590*. 2025;178(2):199-217. doi:10.7326/ANNALS-24-01590
63. FDA approves Novo Nordisk's Wegovy® pill, the first and only oral GLP-1 for weight loss in adults. Accessed March 22, 2026. https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-novo-nordisks-wegovy-pill-the-first-and-only-oral-glp-1-for-weight-loss-in-adults-302648344.html
64. FDA Approves Fourth Product Under National Priority Voucher Program, Higher Dose Semaglutide | FDA. Accessed March 22, 2026. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-fourth-product-under-national-priority-voucher-program-higher-dose-semaglutide

Supplement

Supplement 1: Protocol

Protocol: Systematische review naar de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandeling voor obesitas.

Administratieve informatie

Registratie

Geen registratie in een register.

Auteurs

Yasin Gunes (YG)
MaNaMa student huisartsgeneeskunde KU Leuven
yasin.gunes@student.kuleuven.be

Manon Deputter (MD)
MaNaMa student huisartsgeneeskunde KU Leuven
manon.deputter@student.kuleuven.be

Promotors

Trudy Bekkering (promotor)
Systematic review expert; Clinical guideline methodologist
Wetenschappelijk medewerker
Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
trudy.bekkering@kuleuven.be

Geert Goderis (promotor)
Huisarts in het Halmaalhuis & Asster te Sint-Truiden
Hoofddocent aan de KU Leuven
Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg
Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
geert.goderis@kuleuven.be

Financiële ondersteuning en sponsor

Geen

Introductie

Rationale

Obesitas is een chronische aandoening die vaak en wereldwijd voorkomt. Daarnaast gaan overgewicht en obesitas gepaard met gezondheidsrisico's zowel op mentaal als fysiek vlak. Gezonde leefgewoonten, zoals evenwichtige voeding en regelmatige lichaamsbeweging, zijn de aangewezen behandeling voor gewichtsverlies. Vaak echter blijkt dit onvoldoende, waardoor er steeds meer gekeken wordt naar medicamenteuze behandelingen.
Doorheen de jaren zijn er verschillende producten op de Europese markt gebracht waarvan de meeste er terug werden afgehaald vanwege veiligheidsredenen. Van de medicatie die voor het jaar 2000 verscheen, is vandaag enkel nog Orlistat op de markt. De laatste jaren zijn er nog verschillende andere middelen bijgekomen en goedgekeurd door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA).
In onderstaande tabel is er een overzicht van de medicaties die vandaag op de markt zijn en goedgekeurd zijn door de EMA voor de behandeling van obesitas:

Naam	Dosis	Goedkeuring EMA
Orlistat, Xenical (Orlistat)	60-120 mg 3x/dag	1998
Mysimba (Naltrexon-bupropion)	8/90 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 32/360 mg/dag (= 4 tabletten/dag)	2015
Saxenda (Liraglutide)	0,6 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 3,0 mg/dag SC	2015
Wegovy (Semaglutide)	0,25 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 2,4 mg 1x/week SC	2022
Mounjaro (tirzepatide)	2,5 mg opgebouwd tot max. aanbevolen dosis van 15 mg 1x/week SC	2022

Tegenwoordig wordt obesitas steeds vaker behandeld met behulp van medicatie, een trend die naar verwachting zal blijven groeien. Terwijl deze medicatie een veelbelovend pad biedt voor gewichtsverlies, is het van cruciaal belang om ook aandacht te hebben voor de potentiële neveneffecten ervan. In de bijsluiters zijn er verschillende bijwerkingen beschreven. Ze vermelden zowel banale bijwerkingen als ook ernstige bijwerkingen, die aanleiding kunnen geven tot een ziekenhuisopname.
Het evalueren van de bijwerkingen is essentieel om een volledig beeld te kunnen schetsen van het effect van de medicatie. Dus zowel de voordelen van gewichtsverlies als ook de risico's die gepaard gaan met het langdurig gebruik van deze medicatie. Op die manier kunnen patiënten geïnformeerd worden en vervolgens een beredeneerde keuze maken.
Dit benadrukt het nut van voortdurend onderzoek en monitoring van deze medicinale benaderingen om de gezondheid en het welzijn van patiënten te waarborgen.

Objectieven

In deze review willen we nagaan wat de klinisch relevante nevenwerkingen zijn van de medicamenteuze middelen die gebruikt worden voor de behandeling van obesitas.

Methodiek

Inclusiecriteria

1) Volwassen (18 jaar of ouder) met:

a. obesitas (BMI ≥ 30) of
b. overgewicht (BMI ≥ 27 maar < 30) in combinatie met ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening:
- cardiovasculaire aandoeningen
- hypertensie,
- dyslipidemie,
- slaapapneu

c. Patiënten met diabetes, PCOS, hartfalen, worden geëxcludeerd.

2) en die behandeld worden met gewichtsreducerende medicaties die goedgekeurd zijn door de EMA:

- naltrexone-bupoprion
- orlistat
- GLP-1 receptor agonisten (liraglutide, semaglutide)
- tirzepatide

Aangezien de verschillende middelen in verschillende dosissen gebruikt kunnen worden, zal er niet geselecteerd worden op basis van de dosis.
Echter studies waarbij patiënten de combinatie van meerdere farmacologische middelen nemen zullen wel geëxcludeerd worden. Zo zullen combinaties van bovenvermelde middelen niet geïncludeerd worden, combinaties met niet farmacologische middelen

3) Er zal gekeken worden naar de klinisch relevante nevenwerkingen. Hierbij gaat het om bijwerkingen die maken dat de patiënt de behandeling moet stoppen. De wijze van rapportering van de nevenwerkingen is geen selectiecriterium, dus zowel artikels met zelfrapportage als actieve bevraging, als andere rapporteringen worden geïncludeerd.

4) De geïncludeerde en geëxcludeerde studies zijn als volgt:

a. Geïncludeerd: randomised-controlled trials (RCT's) en cohort studies. RCT's worden geïncludeerd omwille van de relevante studieopzet en hoge bewijskracht. We includeren ook cohort studies mits deze ons kunnen informeren naar bijwerkingen die zeer zeldzaam zijn of die pas later tevoorschijn komen.
b. Geëxcludeerd: Randomized cross-over trials, case studies, case series, case-control studies, reviews, conference abstracts. Randomized cross-over trials worden geëxcludeerd omdat het hierbij moeilijk is om een correct verband aan te tonen tussen de nevenwerkingen en de interventies. Dit komt doordat nevenwerkingen ook laattijdig kunnen optreden. Case studies en series zijn meestal descriptieve onderzoeken van specifieke individuen of omstandigheden waardoor ze niet extrapoleerbaar zijn naar een bredere populatie of andere context. Daarnaast ontbreekt de vergelijking met een controlegroep. Eveneens worden daarom deze studie types niet geïncludeerd. De case-control studies zullen geëxcludeerd worden omdat ze een retrospectief

design hebben en daardoor gevoeliger aan bias, zeker wat betreft mogelijke neveneffecten. Reviews worden geëxcludeerd omdat dit zelf een review is en conference abstracts omdat ze slechts een beknopte samenvatting zijn en dus slechts een beperkte hoeveelheid aan informatie bevatten.

5) Enkel Engelstalige of Nederlandstalige artikelen zullen bekeken worden. We zullen zoeken naar zowel gepubliceerde als niet gepubliceerde studies en er wordt geen limiet gezet met betrekking tot het jaartal van de studie. We zullen geen contact opnemen met de auteurs indien relevante outcomes ontbreken in het artikel.

Databanken en informatiebronnen

Er wordt gezocht naar relevante artikelen in Embase, Pubmed, Cochrane, Web of Science, Scopus en Clinicaltrials.gov. Er werd het laatst gezocht op ../../..
Daarnaast wordt een geneesmiddelendatabank (BCFI) gebruikt om de "Samenvatting van de Kenmerken van het Product" (SKP) van de verschillende middelen te raadplegen. Het SKP is afkomstig van de Nederlandstalige databank van het EMA.
We beperken ons tot de literatuur die online voor ons ter beschikking staat. Verder nemen we geen contact op met auteurs voor bijkomende informatie.

Zoekstrategie

De zoekstrengen worden initieel bepaald op Pubmed (MD) en Embase (YG), vervolgens worden deze op elkaar afgestemd en geëxtrapoleerd naar de andere databanken. Daarnaast wordt er ook gezocht aan de hand van snowballing (backward en forward) en handsearching.

Onderzoeksgegevens

Data management en selectieproces

Na het zoeken in de verschillende databases worden alle gevonden artikelen bewaard in Endnote en hierin worden duplicaten geïdentificeerd en verwijderd.
Na het verwijderen van de duplicaten worden de resultaten vervolgens door beide auteurs (MD en YG) gescreend op basis van titel en abstract. Dit zal gebeuren met behulp van Rayyan en de selectie zal in deze fase gebeuren op basis van populatie, interventie en studietype. In deze fase gaan we niet gebruik maken van de outcome, mits dit een studie betreft naar nevenwerkingen.
Achteraf worden de resultaten van beide auteurs met elkaar vergeleken en bij verschillen zal er gezocht worden naar een consensus tussen beide auteurs.
Vervolgens zal de full-text van de geselecteerde artikelen nogmaals afzonderlijk gescreend worden door beide auteurs en vergeleken worden. In deze fase zal de screening gebeuren op basis van de populatie, interventie, studietype en outcome. In geval van verschillen zal ook hier gezocht worden naar een consensus door beide auteurs.

Data collectie proces

Data zal verzameld worden op basis van een vooropgestelde lijst met de verschillende items. De verzamelde artikels zullen in twee verdeeld worden, waarbij telkens één auteur de data verzameld en de andere deze analyseert. Vervolgens zullen de rollen omgewisseld worden voor het twee deel.
Indien de data niet beschikbaar zijn, zal er geen contact genomen worden met de auteurs. Deze artikels zullen geëxcludeerd worden waarbij het aantal duidelijk vermeld zal worden in het stroomdiagram.

Data items

- Populatie
    - Leeftijd: gemiddelde
        - ♣
    - BMI: gemiddelde
        - ♣
    - Geslachtsverdeling: vrouw
        - ♣
    - Etniciteit
        - ♣
- Interventie: werkzame bestanddeel en gebruikte dosis
    -
- Outcome
    - Ernst: mild, ernstig of moeten stoppen
    - Aangedane orgaansysteem: gastro-intestinaal, cardiovasculair, pulmonaal,...
    - Specifieke bijwerking: nausea, infarct, vBLWI
    - Aantal patiënten met een event of aantal events
    - Stoppen owv GI-AE
    - Stoppen owv AE
        - ♣
    - Rapportage: zelfrapportage, actieve bevraging, andere vorm
        - ♣
- Studie
    - Type studie
        - ♣
    - Studieduur
        - ♣
    - Publicatiejaar
        - ♣

Risico op bias

Het risico op bias van de individuele studies zal nagegaan worden aan de hand van de 'The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions' (ROBINS-I) assessment tool voor niet-gerandomiseerde studies en 'Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials' (RoB 2) voor de gerandomiseerde studies. De beoordeling van het risico zal gebeuren in functie van de nevenwerkingen.
Voor cohort studies gaan we gebruik maken van: https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/3/e013953/DC2/embed/inline-supplementary-material-2.pdf?download=true (dit?)

Data synthese

We zullen de bekomen resultaten weergeven in tabellen en dit beschrijven. Er zal geen statistische analyse plaatsvinden.

Referenties

Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.
https://static1.squarespace.com/static/65b880e13b6ca75573dfe217/t/65b9e4128a67f31f64b09aeb/1706681363097/PRISMA-P-checklist.pdf
Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
https://static1.squarespace.com/static/65b880e13b6ca75573dfe217/t/65d81881d8a48075f1fa7a3a/1708660865607/PRISMA_2020_checklist.pdf
Zorzela L, Loke Y K, Ioannidis J P, Golder S, Santaguida P, Altman D G et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews *BMJ* 2016; 352 :i157 doi:10.1136/bmj.i157
https://www.bmj.com/content/352/bmj.i157?ijkey=c962796d2de2fc71879ed4da97b65ff16f574056&keytype2=tf_ipsecsha
https://static1.squarespace.com/static/65b880e13b6ca75573dfe217/t/65b9db21f18d2a23e8b20a9b/1706679073656/PRISMA+Harms+checklist+items.pdf
Cochrane
https://methods.cochrane.org/cmi/sites/methods.cochrane.org.cmi/files/uploads/Protocol%20for%20Cochrane%20Reviews%20with%20Multiple%20Interventions.pdf

https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/obesitas/cijfers
https://www-sciencedirect-com.kuleuven.e-bronnen.be/science/article/pii/S1521691814000936?via%3Dihub
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro

Supplement 2: Prisma-mapping

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	p.1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	p.6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	p.7-8
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	p.8-9
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p.9-10
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p.9
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	p.9
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p.9
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p.10
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	p.10
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	p.10
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p.10
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	p.11
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	/
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	/
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	p.11

	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	p.11
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	p.12
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	/
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p.12
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	p.12
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	p.12-13
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	p.12-13
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	p.13-15
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	p. 24-25
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	p.16-24
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	/
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	/
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	/
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	/
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	/
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	/
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p.25-26
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p.26-27
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	p.28
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	p.28
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	p.28

	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p.35-40
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	/
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	p.29
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	/
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	p.35-69

Supplement 3: Zoekstrengen en de bijhorende resultaten van de databanken

Pubmed

#1 AND #2 AND #3:

#1: “obesit*”[tiab] OR "Overweight"[Mesh] OR “overweight”[tiab] OR "adipos*"[tiab]

#2: "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor"[Mesh] OR "glucagon like peptide 1"[tiab] OR "GLP 1 analog*"[tiab] OR "GLP 1 receptor agonist*"[tiab] OR "Incretin Mimetic*"[tiab] OR "Orlistat"[Mesh] OR "orlistat"[tiab] OR "Tetrahydrolipstatin"[tiab] OR "THLP"[tiab] OR "alli"[tiab] OR "Xenical"[tiab] OR "Liraglutide"[Mesh] OR "liraglutide"[tiab] OR "saxenda"[tiab] OR "victoza"[tiab] OR "semaglutide" [Supplementary Concept] OR "semaglutide"[tiab] OR "rybelsus"[tiab] OR "wegovy"[tiab] OR "ozempic"[tiab] OR "naltrexone bupropion"[tiab] OR "contrave"[tiab] OR "mysimba"[tiab] OR "tirzepatide" [Supplementary Concept] OR "tirzepatide" [tiab] OR "mounjaro"[tiab]

#3: "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "drug toxicit*"[tiab] OR "side effect*"[tiab] OR "adverse reaction*"[tiab] OR "adverse effects"[Subheading] OR "adverse effect*"[tiab] OR "drug complication*"[tiab] OR "drug dis*"[tiab] OR "drug induced dis*"[tiab] OR "drug related dis*"[tiab] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "Hypoglycemia"[Mesh] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "Pancreatitis"[Mesh] OR "pancreatiti*"[tiab] OR "Nausea"[Mesh] OR "nausea"[tiab] OR "Vomiting"[Mesh] OR "vomit*"[tiab] OR "Emetics"[Mesh] OR "emetic*"[tiab] OR "Diarrhea"[Mesh] OR "diarrhea"[tiab] OR "Steatorrhea"[Mesh] OR "steatorrhea"[tiab] OR "Constipation"[Mesh] OR "constipation"[tiab] OR "obstipation"[tiab]

Embase

('obesity'/exp OR obesit* OR overweight) AND ('antiobesity agent'/exp OR 'anti obesity agents' OR 'anti-obesity agents' OR 'antiobesity agent' OR 'semaglutide'/exp OR 'glucagon like peptide 1 [7-37] [8 (2 amino 2 methylpropanoic acid) 26 [6 n [18 [n (17 carboxyheptadecanoyl) gamma glutamyl] 10 oxo 3, 6, 12, 15 tetraoxa 9, 18 diazaoctadecanoyl] lysine] 34 arginine]' OR 'nn 6535' OR 'nn 9535' OR 'nn 9536' OR 'nn 9924' OR 'nn 9931' OR 'nn 9932' OR 'nn6535' OR 'nn9535' OR 'nn9536' OR 'nn9924' OR 'nn9931' OR 'nn9932' OR 'nnc 0113 0217' OR 'nnc01130217' OR 'og 217 sc' OR 'og 217sc' OR 'og217sc' OR 'ozempic' OR 'rybelsus' OR 'semaglutide' OR 'wegovy' OR 'liraglutide'/exp OR '4p 004' OR '4p004' OR 'glucagon like peptide 1 [7-37] [26 (6 n hexadecanoyl gamma glutamyllysine) 34 arginine]' OR 'liraglutide' OR 'liraglutide recombinant' OR 'n26 (hexadecanoyl gamma glutamyl) glucagon like peptide 1 [7-37] [34 arginine]' OR 'nn 2211' OR 'nn2211' OR 'nnc 90 1170' OR 'nnc 90-1170' OR 'nnc90 1170' OR 'nnc90-1170' OR 'rd 12014' OR 'rd12014' OR 'saxenda' OR 'victoza' OR 'tetrahydrolipstatin'/exp OR 'alli' OR 'lipstatin, tetrahydro' OR 'orlipastat' OR 'orlistat' OR 'ro 18 0647' OR 'ro 180647' OR 'ro18 0647' OR 'ro180647' OR 'tetrahydrolipstatin' OR 'xenical' OR 'amfebutamone plus naltrexone'/exp OR 'amfebutamone plus naltrexone' OR 'amfebutamone/naltrexone' OR 'bupropion hydrochloride plus naltrexone hydrochloride' OR 'bupropion hydrochloride/naltrexone hydrochloride' OR 'bupropion plus naltrexone' OR 'bupropion/naltrexone' OR 'contrave' OR 'mysimba' OR 'naltrexone hydrochloride plus bupropion hydrochloride' OR 'naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride' OR 'naltrexone plus amfebutamone' OR 'naltrexone plus bupropion' OR 'naltrexone/amfebutamone' OR 'naltrexone/bupropion' OR 'nb 32' OR 'nb32' OR 'tirzepatide'/exp OR tirzepatide) AND ('adverse event'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse event' OR 'adverse events' OR 'adverse reaction' OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug toxicity' OR 'pharmacotoxicity' OR 'toxicity, drug' OR 'side effect'/exp OR 'side effect' OR 'side reaction' OR 'nausea'/exp OR 'creatic nausea' OR 'nausea' OR

'nauseation' OR 'vomiting'/exp OR 'cyclic vomiting' OR 'cyclical vomiting' OR 'emesia' OR 'emesis' OR 'induced vomiting' OR 'vomiting' OR 'vomition' OR 'vomitus' OR 'hypoglycemia'/exp OR 'conditioned hypoglycaemia' OR 'conditioned hypoglycemia' OR 'hypoglycaemia' OR 'hypoglycaemias' OR 'hypoglycaemic condition' OR 'hypoglycaemic disorder' OR 'hypoglycaemic reaction' OR 'hypoglycaemic state' OR 'hypoglycemia' OR 'hypoglycemias' OR 'hypoglycemic condition' OR 'hypoglycemic disorder' OR 'hypoglycemic reaction' OR 'hypoglycemic state' OR 'insulin reaction' OR 'ketotic hypoglycaemia' OR 'ketotic hypoglycemia' OR 'late hypoglycaemic syndrome' OR 'spontaneous hypoglycaemia' OR 'spontaneous hypoglycemia' OR 'pancreatitis'/exp OR 'hereditary pancreatitis' OR 'pancreas inflammation' OR 'pancreatic inflammation' OR 'pancreatitis' OR 'traumatic pancreatitis') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort' OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'case-control studies' OR 'case-control study' OR 'control study, case' OR 'matched case control' OR 'matched case control studies' OR 'matched case control study' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

2087 resultaten

Met floating subheadings
AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'complication'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'side effect'/lnk)
1656 resultaten

Central

#1 AND #2 AND (#3 OR adverse event* OR adverse effect* OR #4)
#1: MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees
#2: MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists] explode all trees
#3: MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees
#4: MeSH descriptor: [Long Term Adverse Effects] explode all trees
Resultaten: 1

Web of Science

#1: TS=(“obesit*” OR “adipos*” OR “overweight”)

AND

#2: TS=(semaglutide OR wegovy OR ozempic OR rybelsus OR “glucagon like peptide 1” OR liraglutide OR victoza OR saxenda OR tirzepatide OR mounjaro OR tetrahydrolipstatin OR orlistat OR orlipastat OR xenical OR “bupropion plus naltrexone” OR “bupropion naltrexone” OR “naltrexone plus bupropion” OR “naltrexone bupropion” OR contrave OR mysimba)

AND

#3: TS=(“adverse event*” OR “adverse effect*” OR “adverse reaction” OR “adverse drug reaction” OR “side effect*” OR “side reaction*” OR “site reaction” OR “drug complication*” OR “drug dis*” OR “drug induced dis*” OR “drug related dis*” OR hypoglyc$emi* OR pancreatitis OR “pancrea* inflammation” OR nausea* OR vomit* OR emesi* OR diarrh$ea OR “steatorrh$ea” OR constipation OR obstipation)

SCOPUS

#1: TITLE-ABS ("obesit*" OR "adipos*" OR "overweight") OR AUTHKEY ("obesit*" OR "adipos*" OR "overweight")

AND

#2: TITLE-ABS (semaglutide OR wegovy OR ozempic OR rybelsus OR "glucagon like peptide 1" OR liraglutide OR victoza OR saxenda OR tirzepatide OR mounjaro OR tetrahydrolipstatin OR orlistat OR orlipastat OR xenical OR "bupropion plus naltrexone" OR "bupropion naltrexone" OR "naltrexone plus bupropion" OR "naltrexone bupropion" OR contrave OR mysimba) OR AUTHKEY (semaglutide OR wegovy OR ozempic OR rybelsus OR "glucagon like peptide 1" OR liraglutide OR victoza OR saxenda OR tirzepatide OR mounjaro OR tetrahydrolipstatin OR orlistat OR orlipastat OR xenical OR "bupropion plus naltrexone" OR "bupropion naltrexone" OR "naltrexone plus bupropion" OR "naltrexone bupropion" OR contrave OR mysimba)

AND

#3: TITLE-ABS ("adverse event*" OR "adverse effect*" OR "adverse reaction" OR "adverse drug reaction" OR "side effect*" OR "side reaction*" OR "site reaction" OR "drug complication*" OR "drug dis*" OR "drug induced dis*" OR "drug related dis*" OR hypoglyc* OR pancreatitis OR "pancrea* inflammation" OR nausea* OR vomit* OR emesi* OR diarrh* OR steatorrh* OR constipation OR obstipation) OR AUTHKEY ("adverse event*" OR "adverse effect*" OR "adverse reaction" OR "adverse drug reaction" OR "side effect*" OR "side reaction*" OR "site reaction" OR "drug complication*" OR "drug dis*" OR "drug induced dis*" OR "drug related dis*" OR hypoglyc* OR pancreatitis OR "pancrea* inflammation" OR nausea* OR vomit* OR emesi* OR diarrh* OR steatorrh* OR constipation OR obstipation)

Clinicaltrials.gov

Condition: obesity
Other terms: adverse drug event
Intervention: semaglutide
Sex: all
Age: 18-64 en 65+
Study results: with results
Aantal resultaten: 8

Intervention: liraglutide
Aantal resultaten: 11

Intervention: orlistat
Aantal resultaten: 0

Intervention: naltrexon/bupropion
Aantal resultaten: 2

Intervention: tirzepatide
Aantal resultaten: 0

Supplement 4: Bijwerkingen volgens het SKP

Weergave van de nevenwerkingen per geneesmiddel op basis van de beschikbare informatie via de EMA.

Semaglutide: Wegovy

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_nl.pdf

Zeer vaak (≥ 1/10)

- Hoofdpijn
- Braken
- Diarree
- Obstipatie
- Nausea
- Buikpijn
- Vermoeidheid

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)

- Hypoglykemie bij patiënten met type 2 diabetes
- Duizeligheid
- Dysgeusie
- Dysesthesie
- Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2
- Gastritis
- Gastro-oesofageale refluxziekte
- Dyspepsie
- Oprisping
- Flatulentie
- Abdominale distensie
- Cholelithiase
- Haaruitval
- Reactie op injectieplaats

Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)

- Hypotensie
- Orthostatische hypotensie
- Verhoogde hartslag
- Acute pancreatitis
- Vertraagde maaglediging
- Verhoogde amylase
- Verhoogde lipase

Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

- Angio-oedeem

Zeer zelden (< 1/10.000)

- Niet-arterische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)

Liraglutide: Saxenda

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_nl.pdf

Zeer vaak (≥ 1/10)

- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Braken
- Diarree
- Obstipatie

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)

- Hypoglykemie
- Insomnia
- Duizeligheid
- Dysgeusie
- Droge mond
- Dyspepsie
- Gastritis
- Gastro-oesofageale refluxziekte
- Bovenbuikpijn
- Flatulentie
- Oprisping
- Abdominale distentie
- Cholelithiase
- Rash
- Reactie op de injectieplaats
- Asthenie
- Vermoeidheid
- Verhoogde lipase
- Verhoogde amylase

Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)

- Dehydratie
- Tachycardie
- Pancreatitis
- Vertraagde maaglediging
- Cholecystitis
- Urticaria
- Malaise

Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

- Anafylactische reactie
- Acuut nierfalen

- Verminderde nierfunctie

Tirzepatide: Mounjaro

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_nl.pdf

Zeer vaak (≥ 1/10)

- Hypoglykemie* bij gebruik met sulfonylureumderivaat of insuline
- Nausea
- Diarree
- Braken
- Abdominale pijn
- Constipatie

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)

- Overgevoeligheidsreacties
- Hypoglykemie* bij gebruik met metformine en SGLT-2-remmer
- Verminderde eetlust
- Duizeligheid
- Hypotensie
- Dyspepsie
- Opgezette buik
- Oprispingen
- Flatulentie
- Gastro-oesofageale refluxziekte
- Haaruitval
- Vermoeidheid (asthenie, malaise, lethargie)
- Injectieplaatsreacties
- Verhoogde hartslag
- Verhoogde lipase
- Verhoogde amylase

Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)

- Hypoglykemie* bij gebruik met metformine
- Gewichtsverlies
- Dysgeusie
- Dysesthesie
- Cholelithiasis
- Cholecystitis,
- Acute pancreatitis
- Vertraagde maaglediging
- Injectieplaatspijn

Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

- Anafylactische reactie
- Angio-oedeem

Orlistat

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/xenical-epar-product-information_nl.pdf

Zeer vaak (≥ 1/10)

- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Pijn/onaangenaam gevoel in de buik
- Olieachtige vlekjes uit het rectum
- Flatulentie met verlies van ontlasting
- Sterke defaecatiedrang
- Vettige of olieachtige ontlasting
- Flatulentie
- Vloeibare ontlasting
- Olieachtige lozing
- Frequentere defaecatie
- Hypoglykemie
- Influenza

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)

- Infectie van de onderste luchtweg
- Pijn/onaangenaam gevoel in het rectum
- Zachte ontlasting
- Faecale incontinentie
- Opgezette buik
- Aandoening van tanden
- Aandoening van het tandvlees
- Urineweginfectie
- Vermoeidheid
- Onregelmatige menstruatie
- Angst

Naltrexon/bupropion

https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_nl.pdf

Zeer vaak (≥ 1/10)

- Hoofdpijn
- Nausea
- Obstipatie

- Braken

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)

- Angst
- Slapeloosheid
- Duizeligheid
- Tremor
- Dysgeusie
- Lethargie
- Slaperigheid
- Tinnitus
- Vertigo
- Palpitaties
- Snellere hartslag
- Opvliegers
- Hypertensie, Verhoogde bloeddruk
- Droge mond
- Bovenbuikpijn
- Buikpijn
- Hyperhidrose
- Pruritus
- Alopecie
- Uitslag
- Vermoeidheid
- Zich zenuwachtig voelen
- Geïrriteerdheid

Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)

- Overgevoeligheid
- Urticaria
- Abnormale dromen
- Agitatie
- Stemmingswisselingen
- Nervositeit, Spanning
- Dissociatie (zich licht in het hoofd voelen)
- Intentietremor
- Evenwichtsstoornis
- Amnesie
- Reisziekte
- Tachycardie
- Abdominaal ongemak
- Dyspepsie
- Oprispingen

- Cholecystitis
- ALAT verhoogd
- ASAT verhoogd
- Leverenzymen verhoogd
- Stijging van bloedcreatinine
- Erectiestoornissen
- Asthenie
- Zich abnormaal voelen
- Het warm hebben
- Verhoogde eetlust
- Dorst

Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

- Verlaagd hematocriet
- Lymfocytentelling verlaagd
- Angio-oedeem
- Uitdroging
- Hallucinatie
- Bewustzijnsverlies
- Paresthesie
- Presyncope, Syncope
- Toeval** (nota: epilepsie)
- Hematochezie
- Hernia
- Opgezwollen lippen
- Pijn in de onderbuik
- Dentale cariës
- Tandpijn
- Door geneesmiddel veroorzaakte leverschade
- Kaakpijn
- Dringende urinelozing
- Onregelmatige menstruatie
- Vaginale bloeding
- Vulvovaginale droogheid
- Pijn op de borst
- Perifere kou
- Pyrexie

Supplement 5: Data items

Zie het toegevoegd PDF-bestand.

Supplement 6: Tabel met alle nevenwerkingen, per studie

Zie het toegevoegd PDF-bestand.

Supplement 7: Tabel met alle nevenwerkingen, per geneesmiddel

Zie het toegevoegd PDF-bestand.

Supplement 5: Data items

Studie	P	Lftd ± SD	BMI ± SD (kg/m^2)	V/M (%)	Ras (W/Z(/A)/O) (%)	Comorbiditeiten	I
Studie 1		44.3 ± 11.2 vs 44.4 ± 11.4	36.2 ± 4.5 vs 36.1 ± 4.3	84.6/15.4 vs 84.8/15.2	83/13/3 vs 84/15/2	Hypertensie: 21.2% vs 21.4% Dyslipidemie: 55.9% vs 53.1%	
Studie 2		44.4 ± 11.1 vs 44.4 ± 11.3 vs 43.7 ± 11.1	36.1 ± 4.4 vs 36.2 ± 4.3 vs 36.2 ± 4.0	85/15 vs 85/15 vs 85/15	75/18/6 vs 74/21/5 vs 76/19/5	Hypertensie: 130 vs 117 vs 113 Dyslipidemie: 284 vs 287 vs 288	
Studie 3		45.9 ± 10.4 vs 45.6 ± 11.4	36.3 ± 4.2 vs 37.0 ± 4.2	89.3/10.7 vs P: 91.6/ 8.4	68.5/24.5/6.9 vs 73.8/21.8/4.5	Gecontroleerde dyslipidemie of hypertensie	
Studie 4		49 ± 13 vs 48 ± 12	30.3 ± 6.0 vs 30.7 ± 6.8	70.4/29.6 vs 70.7/29.3	78.8/11.6/7.8/1.8 vs 81.5/10.7/6.6/1.2	Hypertensie: 236 (35.2) vs 119 (35.5) vs 117 (34.9), Dyslipidemia 212 (31.6) vs 113 (33.7) vs 99 (29.6), Anxiety/depression 151 (22.5) vs 73 (21.8) vs 78 (23.3), Osteoarthritis 133 (19.9) vs 70 (20.9) vs 63 (18.8), Obstructive sleep apnea 81 (12.1) vs 40 (11.9) vs 41 (12.2), Asthma/COPD 69 (10.3) vs 34 (10.1) vs 35 (10.4), Nonalcoholic fatty liver disease 48 (7.2) vs 22 (6.6) vs 26 (7.8), Atherosclerotic cardiovascular disease 41 (6.1) vs 18 (5.4) vs 23 (6.9), Polycystic ovary syndromed 23 (4.9) vs 9 (3.8) vs 14 (5.9), Gout 24 (3.6) vs 15 (4.5) vs 9 (2.7)	
Studie 5		44.9±12.3 vs 44.7±12.4 vs 45.6±12.7 vs 44.4±12.5	38.2±6.89 vs 38.1±6.69 vs 38.2±7.01 vs 37.4±6.63 vs 38.2±6.89	67.5/32.5 vs 67.1/32.9 vs 67.6/32.4 vs 67.8/32.2	70.3/8.1/10.5/11.2 vs 71.1/ 7.4/11.2/10.3 vs 71.0/7.6/10.8/10.6 vs 70.0/8.6/11/10.4	Prediabetes: 40.6%	
Studie 6		45.4 ± 12.6 vs 45.7 ± 11.8	36.1 ± 6.1 vs 35.7 ± 6.4	63.1/36.9 vs 62.7/37.3	85.7/10.8/0.7/2.8 vs 86.3/11.0/0.7/2.1	Hypertensie, Dyslipidemie, ASCVD, PCOS, OSAS, Osteoartritis, Angst/depressie, NAFLD, Astma of COPD, Jicht	
Studie 7		41.5 ± 10.5 vs 41.4 ± 10.0	36.8 ± 3.6 vs 36.8 ± 3.7	89.1/10.9 vs 88/12	93.6/1.8/4.5 vs 96.3/0.9/4.5	NI	
Studie 8		44.0 ± 8.9 vs 37.5 ± 7.3	35.5 ± 4.3 vs 35.7 ± 3.8	84/16 vs 89/11	NI	NI	
Studie 9		45.9	36	100/0	100% Turks	NI	
Studie 10		45.9 ± 10.7 vs 45.0 ± 11.1 vs 45.5 ± 10.9 vs 47.2 ± 9.7 vs 45.9 ± 9.1 vs 45.9 ± 10.3	34.8 ± 2.8 vs 35.0 ± 2.8 vs 35.0 ± 2.6 vs 34.8 ± 2.6 vs 34.1 ± 2.6 vs 34.9 ± 2.8	75/25 vs 76/24 vs 76/24 vs 77/23 vs 77/23 vs 75/25	NI	Metabool syndroom: 28% vs 23% vs 22% vs 25% vs 24% vs 33% Anti-hypertensieve medicatie: 11(12%) vs 19(20%) vs 21(23%) vs 27(28%) vs 16(17%) vs 27(28%) Cholesterol verlagende medicatie: 7(8%) vs 6(6%) vs 8(9%) vs 5(5%) vs 2(2%) vs 4(4%)	
Studie 11		48.6 ± 9.9 vs 48.4 ± 9.5	38.9 ± 6.4 vs 39.4 ± 7.4	28.3/71.7 vs 27.9/72.1	72.2/18.3/7.2/2.6 vs 75.4/20.1/1.7/2.8	Zie notities	
Studie 12		46 ± 2 vs 45 ± 2	35.0 ± 0.6 vs 34.0 ± 0.5	81.5/18.5 vs 88/12	100/0/0 vs 100/0/0	NI	
Studie 13		47.5 ± 11.7 vs 47.3 ± 11.8	38.8 ± 6.4 vs 39.0 ± 6.3	76/24 vs 77/23	83/10/5/1.9 vs 84/9/5/1.5	Dyslipidemie: 499 (33%) vs 249 (33%) Hypertensie: 635 (42%) vs 312 (42%) Dyslipidemie en hypertensie: 317(21%) vs 156(21%)	
Studie 14		42 ± 12 vs 43 ± 12 vs 43 ± 12 vs 43 ± 12	32.8 ± 2.4 vs 32.7 ± 3.1 vs 32.7 ± 3.0 vs 32.3 ± 3.0	63/37 vs 65/35 vs 63/37 vs 63/37	NI	NI	
Studie 15		49.6 vs 50.9	37.2 vs 38.1	92/8 vs 93/7	59/38/3 vs 64/35/2	Hypertension: 30 (41%) vs 20 (36%) Hyperlipidaemia: 15 (20%)vs 16 (29%) Prediabetes: 2 (3%) vs 3 (5%)	
Studie 16		45.2 ± 12.1 vs 45.0 ± 12.0	38.3 ± 6.4 vs 38.3 ± 6.3	78.7/21.3 vs 28.1/21.9	84.7/9.7/3.6 vs 85.3/9.2/3.7	Prediabetes: 1528 (61.4 %) vs 757 (60.9 %) Dyslipidemie: 737 (29.6) vs 359 (28.9) Hypertensie: 850 (34.2) vs 446 (35.9)	
Studie 17		42 ± 10.88 vs 48.1 ± 12.63	34.18 ±2.62 vs 34.77 ± 2.92	73.3/16.7 vs 61.5/38.5	70/30/0 vs 73.1/23.1/3.8/0	NI	
Studie 18		45.9 vs 46.5	36.0 vs 35.2	84/16 vs 79/21	80/15/5 vs 88/11/1	Hypertensie: 33% vs 29% Dyslipidemie: 28% vs 31%	
Studie 19		45.4 ± 11.6 vs 49.0 ± 11.2	39.3 ± 6.8 vs 38.7 ± 7.2	83.8/16.2 vs 82.9/17.1	78.9/19.0/1.4 vs 82.1/15.7/2.1	NI	
Studie 20		49.5 ± 11.0 vs 45.2 ± 12.3 vs 48.0 ± 11.9	38.0 ± 4.3 vs 38.5 ± 5.4 vs 38.8 ± 5.0	78/22 vs 84/16 vs 76/24	54/44/2 vs 54/46/0 vs 54/44/2	Hypertensie en dyslipidemie	
Studie 21		47 ± 13 vs 45 ± 13 vs 44 ± 11 vs 47 ± 12 vs 48 ± 13 vs 47 ± 12 vs 46 ± 14 vs 49 ± 11 vs 46 ± 13	39.1 ± 6.5 vs 39.6 ± 7.4 vs 40.1 ± 6.9 vs 39.6 ± 7.1 vs 39.9 ± 8.8 vs 38.2 ± 6.5 vs 38.5 ± 5.9 vs 38.6 ± 6.6 vs 40.1 ±7.2	65/35 vs 65/35 vs 65/35 vs 65/35	75/0/4/22 vs 66/7/3/24 vs 76/9/2/14 vs 71/7/4/18	NI	
Studie 22		48 ± 14 vs 49 ± 13 vs 51 ± 12	37 ± 7.4 vs 37.2 ± 6.4 vs 38.8 ± 6.5	81/19 vs 76.4/23.6 vs 77.6/22.4	74.6/19.8/3.2/2.4 vs 74.8/15.7/4.7/4.7 vs 70.6/22.4/3.5/3.5	Dyslipidemia: 60(47.6%) vs 65 (51.2%) vs 36 (42.4%), Hypertension: 48 (38.1%) vs 55 (43.3%) vs 39 (45.9%), Knee osteoarthritis: 23 (18.3%)vs 17 (13.4%) vs 22 (25.9%), Obstructive sleep apnea: 24 (19.0%) vs 18 (14.2%) vs 19 (22.4%), Asthma/COPD: 18 (14.3%) vs 18 (14.2%) vs 13 (15.3%), Nonalcoholic fatty liver disease: 5 (4.0%) vs 12 (9.4%) vs 7 (8.2%), Polycystic ovary syndrome: 5 (4.9%) vs 6 (6.2%) vs 1 (1.5%), Coronary artery disease: 4 (3.2%) vs 3 (2.4%) vs 4 (4.7%)	
Studie 23		47.3 ± 11.7 vs 47.4 ± 10.3	38.6 ± 6.7 vs 38.5 ± 7.2	80.9/19.1 vs 74.3/25.7	92.8/4.6/1.3/1.3 vs 93.4/3.3/0.0/3.3	Dyslipidemie 58 (38.2%) vs 49 (32.2%), Hypertensie 56 (36.8%) vs 62 (40.8%), OSAS 27 (17.8%) vs 24 (15.8%), Gonartrose 21 (13.8%) vs 25 (16.4%), NAFLD 16 (10.5%) vs 15 (9.9%), Asthma of COPD 15 (9.9%) vs 17 (11.2%), PCOS 10/123 (8.1%) vs 5/113 (4.4%), CAD 2 (1.3%) vs 3 (2.0%)	
Studie 24		46 ± 13 vs 47 ± 12	37.8 ± 6.7 vs 38.0 ± 6.5	73.1/26.9 vs 76/24	74.5/5.5/13.9/6.1 vs 76.2/6.0/12.2/5.6	Dyslipidemia: 499 (38.2) vs 226 (34.5), Hypertension: 472 (36.1) vs 234 (35.7), Knee osteoarthritis: 173 (13.2) vs 102 (15.6), Obstructive sleep apnea: 159 (12.2) vs 71 (10.8), Asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 147 (11.3) vs 80 (12.2), Nonalcoholic fatty liver disease: 101 (7.7) vs 62 (9.5), Polycystic ovarian syndrome: 62/955 (6.5) vs 34/498 (6.8), Coronary artery disease: 32 (2.5) vs 17 (2.6)	

Product en dosis	Titratie	Beweging	Dieet	Opvolging	C	Placebo	O	N AE (I vs P)	Minstens 1 AE N(%)
Nal/Bup 32/360 verdeeld over 2dd	wekelijks	Ja	Ja, 500 kcal deficit	1x/4w		Ja		992 vs 492	85.9% vs 75.2%
Naltrexon 32/16 mg en bupropion	wekelijks met 1/4	150 min/w	Ja, 500 kcal deficit,	1x/4w		Ja		573 vs 569 vs 569	476 (83,1%) vs 455 (80%) vs 390 (68,5%)
Naltrexone SR 32 mg/d + bupropion SR 360 mg/d	Naltrexone SR 8 mg +bupropion SR 90 mg/ w	Ja	Ja, bepaald op basis van startgewicht	1x/4w		Ja		584 vs 200	NI
Tirzepatide 10-15 mg 1wd	2.5 mg/4w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit (+/- 30% vet, 20% proteinen en 50% koolhydraten)	1x/4w		Ja		335 vs 335	202 (60.3%) vs 187 (55.8%)
Tirzepatide 5-10-15 mg 1wd	start 2.5, verhoging om de 4w	150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/4w		Ja		630 vs 636 vs 630 vs 643	NI
Tirzepatide 10-15 mg 1wd	2.5 mg/4w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/4w (telefonisch of fysiek)		Ja		287 vs 292	250 (87.1%) vs 224 (76.7%)
Orlistat 120 mg 3dd	NVT	Nee	Ja, 600 kcal deficit	1x/2-4w		Ja		112 vs 110	NI
Combinatie vs orlistat vs sibutramine vs dieet	NVT	Ja, 1 uur wandelen om de 2 dagen	Ja, 1200 kcal voor V en 1500 voor M	1x/2w		Nee		20 vs 25 vs 22 vs 19	NI
Orlistat 120 mg 3dd	NVT	Nee	Ja, 600 kcal deficit (min 1200 kcal/d)	Telefonisch 1x/w, fysiek 1x/4w		Nee		18 vs 9	9 (50.0%) vs 3 (33.3%)
Liraglutide 3/2.4/1.8/1.2 1dd en orlistat 120 mg 3dd	L: 0.6 mg/w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit (+/- 30% vet, 20% proteinen en 50% koolhydraten)	1x/4w		Geen placebo voor orlistat		93 vs 93 vs 90 vs 95 vs 95 vs 98	89 (95.7) vs 88 (94.6) vs 84 (93.3) vs 88 (92.6) vs 89 (93.7) vs 87 (88.8)
Liraglutide 3 mg 1dd	0.6 mg/w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/4w		Ja		176 vs 179	NI
Liraglutide 1.2 mg 1dd	Start 0.6, na 1 week 1.2 mg	Nee	Ja, 600 kcal deficit, dagboek invullen	1x/4w		Nee		27 vs 25	22 (81%) vs 15 (60%)
Liraglutide 3 mg 1dd	0.6 mg/w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/m		Ja		1501 vs 747	1421 (95%) vs 668 (89%)
Liraglutide 3mg 1dd	0.6mg/week	Ja, 150 min/w matig of 75min/week intens	Nee, enkel 8 weken voor randomisatie	12x/jaar		Ja		195: 49 vs 49 vs 48 vs 49	45 (92%) vs 49 (100%) vs 39 (81%) vs 42 (86%)
Liraglutide 3 mg 1dd	0.6mg/week	min. 150 min/w matig intens	Ja, 500 kcal deficit (+/- 30% vet, 20% proteinen en 50% koolhydraten)	17x op 46weken		Ja		92 vs 93	NI
Liraglutide 3 mg 1dd	0.6 mg/w	Ja	Ja	1x/2-4w		Ja		2481 vs 1242	NI
Liraglutide 3 mg 1dd	0.6mg/week	Nee	Nee	1x/3w		Ja		32 vs 28	31 (96.9%) vs 20 (71.4%)
Liraglutide 3mg 1dd	0.6mg/week	Ja	Ja, 500 kcal deficit (+/- 30% vet, 20% proteinen en 50% koolhydraten)	17x op 56 weken		Ja		212 vs 210	194 (91.5%) vs 186 (88.6%)
Liraglutide 3mg 1dd	0.6mg/week	Ja, 100min/w matig intens	Ja, bepaald op basis van startgewicht	1x/w, nadien 1x/2w, nadien 1x/4w		Ja		142 vs 140	136 (95.8%) vs 124 (88.6%)
Liraglutide 3mg 1dd	0.6mg/week	Ja	Ja, bepaald op basis van startgewicht	1x/w, nadien 1x/2w, nadien 1x/4w		Nee		50 vs 50 vs 50	47 (94%) vs 45 (90%) vs 30 (60%)
Semaglutide 0.05/0.1/0.2/0.3/0.4 mg/d en Liraglutide 3.0mg 1dd	S: naar volgende dosis/4w of 2w; L: 0.6mg/week	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/2-4w		Ja		103 vs 102 vs 103 vs 103 vs 102 vs 102 vs 103 vs 103 vs 136	93 (90%) vs 94 (92%) vs 96 (93%) vs 93 (90%) vs 98 (96%) vs 98 (96%) vs 96 (93%) vs 88 (85%) vs 107 (79%)
Semaglutide 2.4 mg 1wd en Liraglutide 3.0mg 1dd	S: van 0.25 naar 2.4 in 16w, L: 0.6 mg/w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/2-4-6w		Ja		S 126 vs L 127 vs p 85	120 (95.2%) vs 122 (96.1%) vs 81 (95.3%)
Semaglutide 2.4 mg 1wd	0.25 mg	150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/2-4w		Ja		152 vs 152	46 (96.1%) vs 136 (89.5%)
Semaglutide 2.4 mg 1wd	van 0.25 naar 2.4 in 16w	Ja, 150 min/w	Ja, 500 kcal deficit	1x/2w, na 20w om de 4w		Ja		1306 vs 655	1171 (89.7%) vs 566 (86.4%)

AE bij 5/10%	GI AE N (%)	AE en stop N (%)	GI AE en stop N (%)	SAE N (%)	Rapportering
AE bij 5% (staan opgelijst)	NI	241 (24,3%) vs 68 (13,8%)	NI	2.1% vs 1.4%	NI
AE bij 5% (staan opgelijst)	NI	112 (19·5%) vs 122 (21·4%) vs 56 (9·8%)	48 (8·4%) vs 42 (7·4%) vs 9 (1·6%)	9 (1.6%) vs 9 (1.6%) vs 8 (1.4%)	NI
AE bij 5% (staan opgelijst, geen percentages gegeven)	NI	Lijst met AE die bij >0.5% aanleiding gaven tot stoppen	NI	2 (cholecystitis) (< 0.5%) vs 0	Zelf rapportage en IDS-SR vragenlijst
Staat opgelijst	NI	6 (1.8%) vs 3 (0.9%)	NI	10 (3%) vs 10 (3%)	Open vragen bij elke visite
Ze geven de resultaten voor specifieke AE's apart	NI	39 (6.2) vs 45 (7.1) vs 27 (4.3) vs 17 (2.6)	NI	32 (5.1) vs 44 (6.9) vs 40 (6.3) vs 44 (6.8)	Open vragen
AE bij 5% (staan opgelijst, geen percentages gegeven)	NI	30 (10.5%) vs 6 (2.1%)	30 (10.5%) vs 6 (2.1%)	17 (5.9%) vs 14 (4.8%)	Zelf rapportage
AE bij 3% (staan opgelijst)	82.1% vs 56.4%	9/114 (7.9%) vs 7/114 (6.1%)	3 vs 1	NI	NI
NI	O: 48% vs C: 25%	0 vs 0 vs 1 (5%) vs 0	0 vs 0 vs 0 vs 0	NI	Open vragen bij elke visite
NI	Ja, opsomming gegeven, geen totaal percentage	0	0	NI	Actieve bevraging bij elke visite
NI	72 (77.4) vs 66 (71.0) vs 58 (64.4) vs 55 (57.9) vs 60 (63.2) vs 37 (37.8)	7 (7.5%) vs 12 (12.9%) vs 6 (6.7%) vs 5 (5.3%) vs 3 (3.2%) vs 3 (3.1%)	NI	7 (7.5) vs 4 (4.3) vs 7 (7.8) vs 2 (2.1) vs 2 (2.1) vs 3 (3.1)	NI
117 (66.5) vs 84 (46.9)	NI	NI	NI	6 (3.4%) vs 6 (3.4%)	NI
Ze includeren enkel AE die bij min 5% voorkomt	14 (51%) vs 8 (32%)	0 vs 0	NI	0 vs 0	NI
1322 (88%) vs 579 (78%)	NI	199 (13%) vs 46 (6%)	NI	227 (15%) vs 96 (13%)	NI
AE bij 10% (staan opgelijst, geen percentages gegeven)	35 (71%) vs 42 (86%) vs 31 (65%) vs 22 (45%)	1 (2%) vs 1 (2%) vs 3 (6%) vs 0 (0%)	NI	4 (8%) vs 6 (12%) vs 4 (8%) vs 2 (4%)	Actieve bevraging bij elke visite
NI	43 (47%) vs 12 (13%)	NI	NI	0 vs 0	Zelf rapportage
AE bij 5% (staan opgelijst) 1992 (80.3%) vs 786 (63.3%)	NI	NI	Ja, zie AE en stop	154 (6.2%) vs 62 (5.0%)	Actieve bevraging
AE bij 5% (staan opgelijst, geen precentages gegeven)	NI	4 (12.5%) vs 0	NI	0 vs 0	Zelf rapportage, geen actieve bevraging
AE bij 5% (staan opgelijst): 177 (83.5%) vs 163 (77.6%)	156 (73.6%) vs 95 (45.2%)	18 (8.5%) vs 18 (8.6%)	NI	9 (4.2%) vs 5 (2.4%)	Vragenlijst voor PSY, verder NI
AE bij 5% (staan opgelijst): 87.3% vs 72.1%	101 (71.1%) vs 68 (48.6%)	12 (8.5%) vs 6 (4.3%)	NI	6 (4.2%) vs 2 (1.4%)	NI
AE bij 5% (staan opgelijst): 42% vs 84% vs 88%	NI	NI	NI	3 (6%) vs 0 vs 2 (4%)	Actieve bevraging
AE bij 15% (staan opgelijst, geen precentages gegeven)	NI	7 (7%) vs 8 (8%) vs 5 (5%) vs 4 (4%) vs 15 (15%) vs 17 (17%) vs 8 (8%) vs 9 (9%) vs 4 (3%)	6 (6%) vs 5 (5%) vs 3 (3%) vs 4 (4%) vs 13 (13%) vs 12 (12%) vs 8 (8%) vs 4 (4%) vs 2 (1%)	13 (13%) vs 8 (8%) vs 5 (5%) vs 6 (6%) vs 13 (13%) vs 6 (6%) vs 7 (7%) vs 4 (4%) vs 11 (8%)	Actieve bevraging bij elke visite + nausea questionnaire
AE bij 10% (staan opgelijst, geen percentages gegeven)	106 (84.1%) vs 105 (82.7%) vs 47 (55.3%)	4 (3.2%) vs 16 (12.6%) vs 3 (3.5%)	NI	10 (7.9%) vs 14 (11.0%) vs 6 (7.1%)	Zelf rapportage, geen actieve bevraging
AE bij 10%	NI	9 (5.9%) vs 7 (4.6%)	6 (3.9%) vs 1 (0.7%)	12 (7.9%) vs 18 (11.8%)	Open vragen
AE bij 10% (staan opgelijst, geen percentages gegeven)	969 (74.2%) vs 314 (47.9%)	92 (7.0%) vs 20 (3.1%)	59 (4.5%) vs 5 (0.8%)	128 (9.8%) vs 42 (6.4%)	Vragenlijsten

Adjudicatie	S	Type	Interventieduur (weken)	Totale duur (weken)	Land van studie	# studiecentra	Auteurs	jaar van publicatie	Sponsor	Nota
NI		RCT	56	56	VS	36	Apovian et al	2013	Orexigen Therapeutics	Patiënten in de NB32 groep met <5% werden gereranomiseerd tussen week 28 en 44 voor NB32 of NB48
NI		RCT	56	56	VS	34	Greenway et al	2010	Orexigen Therapeutics	
NI		RCT	56	56	VS	9	Wadden TA et al	2011	Orexigen Therapeutics	
Deels		RCT	52	92	Argentinië, Brazilië, Taiwan, VS	70	Aronne et al	2024	Eli Lilly and Company	Eerste 36 weken lead-in met Tirzepatide. Vervolgens randomisatie van degenen die de maximul getolereerde dosis namen (10 of 15mg).
Deels		RCT	72	76	19 landen	119	Jastreboff et al	2022	Eli Lilly and Company	2 weken screening, 72 weken interventie, 4 weken safety follow up voor degenen zonder prediabetes.
Ja (bij bepaalde vooraf bepaalde nevenwerkingen)		RCT	72	90	VS, Argentinië en Brazilië	62	Wadden TA et al	2023	Eli Lilly and Company	Maximum getolereerde dosis (10 of 15)
NI		RCT	52	56	UK	5	Finer et al	2000	Hoffmann-La Roche	
NI		RCT	3 maanden	3 maanden	Turkije	1?	Kaya et al	2004	NI	
NI		RCT	12	Onduidelijk	Turkije	1	Turker I et al	2006	NI	
		RCT	52	54	8 Europese landen	19	Astrup et al	2012	Novo Nordisk	Studieduur is in totaal 2 jaar, maar in dit artikel publiceren ze gegevens van jaar 1
Deels		RCT	32	34	VS en Canada	40	Blackman et al	2016	Novo Nordisk	
NI		RCT	52	60	Denemarken	2	Iepsen et al	2015	University of Copenhagen	Gedurende 8 weken screeningsfase met 800 kcal dieet
Deels		RCT	160	172	27 landen	191	Le Roux et al	2017	Novo Nordisk	
NI		RCT	52	60	Denemarken	2	Lundgren JR et al	2021	Novo Nordisk	
Ja		RCT	40	46	VS	1	Neeland IJ et al	2021	Novo Nordisk	De interventie liep van week 4 tot 44
Ja		RCT	56	56	27 landen	191	Pi-Sunyer et al	2015	Novo Nordisk	Deze studie heeft ook een extensie van 2 jaar met de patiënten die prediabetes hadden.
NI		RCT	6	16	VS	1	Saxena AR et al	2021	Pfizer	
NI		RCT	56	4-12 vooraf	VS en Canada	36	Wadden TA et al	2013	Novo Nordisk	
NI		RCT	56	60	VS	17	Wadden TA et al	2020	Novo Nordisk	
NI		RCT	52	52?	VS	1	Wadden TA et al	2018	Novo Nordisk	
Ja (bij bepaalde vooraf bepaalde nevenwerkingen)		RCT	52	59	8 landen	71	O'Neil PM et al	2018	Novo Nordisk	
Ja (bij bepaalde vooraf bepaalde nevenwerkingen)		RCT	68	75	VS	19	Rubino DM et al	2022	Novo Nordisk	
Deels		RCT	104	112	5 landen	41	Garvey et al	2022	Novo Nordisk	
Ja (bij bepaalde vooraf bepaalde nevenwerkingen)		RCT	68	75	16 landen in Azië, Europa, Noord- en Zuid-Amerika	129	Wilding JPH et al	2021	Novo Nordisk	

Supplement 6: Tabel met alle nevenwerkingen, per studie

STUDIE	AUTEUR	Jaar van publicatie	Deelnemers N (I (hoog-laag) vs P)	N met info over AE (I vs P)	Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Braken	Diarree	Obstipatie	Verminderde eetlust	Buikpijn	Anale/rectale pijn	Flatulentie
Studie 1	Apovian et al	2013	1001 vs 495	992 vs 492		29.2% vs 6.9%	8.5% vs 2%	5.5% vs 3.7%	19.1% vs 7.1%	NI	NI	NI	NI
Studie 2	Greenway et al	2010	583 vs 578 vs 581	573 vs 569 vs 569		171 (29·8%) vs 155 (27·2%) vs 30 (5·3%)	56 (9·8%) vs 36 (6·3%) vs 14 (2·5%)	26 (4·5%) vs 31 (5·4%) vs 28 (4·9%)	90 (15·7%) vs 90 (15·8%) vs 32 (5·6%)	NI	NI	NI	NI
Studie 3	Wadden et al	2011	591 vs 202	584 vs 200		199 (34.1%) vs 21 (10.5%)	64 (11.0%) vs 13 (6.5%)	NI	141 (24.1) vs 28 (14.0)	NI	32 (5.5%) vs 3 (1.5%)	NI	NI
Studie 4	Aronne et al	2024	335 vs 335	335 vs 335		27 (8.1%) vs 9 (2.7%)	19 (5.7%) vs 4 (1.2%)	36 (10.7%) vs 16 (4.8%)	NI	NI	NI	NI	NI
Studie 5	Jastreboff et al	2022	630 vs 636 vs 630 vs 643	630 vs 636 vs 630 vs 643		195 (31.0%) vs 212 (33.3) vs 155 (24.6) vs 61 (9.5)	77 (12.2) vs 68 (10.7) vs 52 (8.3) vs 11 (1.7)	145 (23.0) vs 135 (21.2) vs 118 (18.7) vs 47 (7.3)	74 (11.7) vs 109 (17.1) vs 106 (16.8) vs 37 (5.8)	NI	31 (4.9) vs 34 (5.3) vs 31 (4.9) vs 21 (3.3)	NI	NI
Studie 6	Wadden et al	2023	287 vs 292	287 vs 292		114 (39.7%) vs 41 (14.0%)	52 (18.1%) vs 4 (1.4%)	89 (31.0%) vs 27 (9.2%)	66 (23.0%) vs 20 (6.8%)	27 (9.4%) vs 12 (4.1%)	30 (10.5%) vs 7 (2.4%)	NI	19 (6.6%) vs 8 (2.7%)
Studie 7	Finer et al	2000	114 vs 114	112 vs 110		10.7% vs 10.9%	NI	75.9 vs 21.8	6.3 vs 10.0	NI	17.0 vs 17.3	NI	NI
Studie 8	Kaya et al	2004	21 vs 29 vs 27 vs 27 (C vs O vs S vs Dieet)	20 vs 25 vs 22 vs 19		NI	NI	5 (25%) vs 48 (12%) vs 0 vs 0	1 (5) vs 0 vs 4 (18.2) vs 1 (5.3)	NI	NI	NI	NI
Studie 9	Turker et al	2006	18 vs 9	18 vs 9		NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Studie 10	Astrup et al	2012	93 vs 93 vs 90 vs 95 vs	93 vs 93 vs 90 vs 95 vs 95 vs 98		(32.2) vs 23 (24.2) vs 7 (7.4) vs 7 (7.1)	12 (12.9%) vs 14 (15.1) vs 9 (10.0) vs 5 (5.3) vs 2 (2.1) vs 2 (2.0)	14 (15.1%) vs 12 (12.9) vs 9 (10.0) vs 8 (8.4) vs 28 (29.5) vs 10 (10.2)	17 (18.3%) vs 21 (22.6) vs 11 (12.2) vs 15 (15.8) vs 7 (7.4) vs 12 (12.2)	NI	10 (10.8%) vs 6 (6.5%) vs 5 (5.5%) vs 7 (7.4%) vs 11 (11.6%) vs 5 (5.1%)	NI	3 (3.2%) vs 4 (4.3) vs 4 (4.4) vs 0 vs 10 (10.5) vs 1 (1.0)
Studie 11	Blackman et al	2016	180 vs 179			47 (26.7%) vs 12 (6.7%)	13 (7.4%) vs 5 (2.8%)	29 (16.5) vs 14 (7.8)	21 (11.9) vs 6 (3.4)	NI	NI	NI	NI
Studie 12	Iepsen et al	2015	27 vs 25	27 vs 25		11 (40%) vs 1 (4)	2(7) vs 1(4)	3(11) vs 1(4)	2(7%) vs 3 (4%)	NI	0 vs 2(8)	NI	NI
Studie 13	Le Roux et al	2017	1505 vs 749	1501 vs 747		614 (41%) vs 125 (17%)	295 (20%) vs 40 (5%)	379 (25%) vs 107 (14%)	331 (22%) vs 85 (11%)	NI	114 (8%) vs 38 (5%)	NI	81 (5%) vs 20 (3%)
Studie 14	Lundgren et al	2021	195: 49 vs 48 vs 49 vs 49	195: 49 vs 48 vs 49 vs 49		81 (42%): 8 (16%) vs 15 (31%) vs 32 (65%) vs 26 (53%)	34 (17%): 2 (4%) vs 6 (12%) vs 11 (22%) vs 15 (31%)	38 (19%): 4 (8%) vs 7 (15%) vs 13 (27%) vs 14 (29%)	34 (17%): 6 (12%) vs 7 (15%) vs 9 (18%) vs 12 (24%)	40 (21%): 2 (4%) vs 4 (8%) vs 18 (37%) vs 16 (33%)	46 (24%): 3 (6%) vs 13 (27%) vs 18 (37%) vs 12 (24%)	NI	22 (11%): 5 (10%) vs 4 (8%) vs 5 (10%) vs 8 (16%)
Studie 15	Neeland et al	2021	92 vs 93	92 vs 93		13 (14%) vs 3 (3%)		6 (7%) vs 1 (1%)	13 (14%) vs 5 (5%)	NI	NI	NI	6 (7%) vs 1 (1%)
Studie 16	Pi-Sunyer et al	2015				997 (40.2%) vs 183 (14.7%)	404 (16.3) vs 51 (4.1)	518 (20.9) vs 115 (9.3)	495 (20.0) vs 108 (8.7)	NI	130 (5.2) vs 43 (3.5)	NI	NI
Studie 17	Saxena et al	2021	32 vs 28	32 vs 28		15 (46.9%) vs 1 (3.6%)	6 (18.8%) vs 0 (0%)	11 (34.4%) vs 4 (14.3%)	9 (28.1%) vs 3 (10.7%)	8 (25.0%) vs 2 (7.1%)	6 (18.8%) vs 1 (3.6%)	NI	NI
Studie 18	Wadden et al	2013	212 vs 210	212 vs 210		101 (47.6%) vs 36 (17.1%)	35(16.5%) vs 5(2.4%)	38(17.9%) vs 26 (12.4%)	57 (26.9%) vs 26 (12.4%)	21 (9.9%) vs 3 (1.4%)	14 (6.6%) vs 3 (1.4%)	NI	11 (5.2%) vs 8 (3.8%)
Studie 19	Wadden et al	2020	142 vs 140	142 vs 140		68 (47.9%) vs 25 (17.9%)	33 (23.2%) vs 7 (5.0%)	31 (21.8%) vs 23 (16.4%)	43 (30.3%) vs 26 (18.6%)	NI	8 (5.6%) vs 4 (2.9%)	NI	NI
Studie 20	Wadden et al	2019	50 vs 50 vs 50	50 vs 50 vs 50		4 (8%) vs (36%) vs 13 (26%)	3 (6%) vs 6 (12%) vs 5 (10%)	2 (4%) vs 6 (12%) vs 7 (14%)	1 (2%) vs 15 (30%) vs 17 (34%)	NI	NI	NI	NI
Studie 21	O'Neil et al	2018	103 vs 102 vs 103 vs 102 vs 102 vs 103 vs 136	103 vs 102 vs 103 vs 103 vs 102 vs 102 vs 103 vs 136		32 (31%) vs 42 (41%) vs 45 (44%) vs 43 (42%) vs 49 (48%) vs 55 (54%) vs 50 (49%) vs 46 (45%) vs 24 (18%)	8 (8%) vs 18 (18%) vs 24 (23%) vs 11 (11%) vs 18 (18%) vs 21 (21%) vs 23 (22%) vs 11 (11%) vs 6 (4%)	20 (19%) vs 25 (25%) vs 35 (34%) vs 27 (26%) vs 39 (38%) vs 28 (27%) vs 28 (27%) vs 29 (28%) vs 16 (12%)	13 (13%) vs 22 (22%) vs 26 (25%) vs 18 (17%) vs 24 (24%) vs 19 (19%) vs 29 (28%) vs 24 (23%) vs 6 (4%)	8 (8%) vs 17 (17%) vs 13 (13%) vs 13 (13%) vs 14 (14%) vs 18 (18%) vs 20 (19%) vs 12 (12%) vs 5 (4%)	NI	NI	NI
Studie 22	Rubino et al	2022	126 vs 127 vs 85	126 vs 127 vs 85		77 (61.1%) vs 75 (59.1%) vs 19 (22.4%)	32 (25.4%) vs 26 (20.5%) vs 5 (5.9%)	35 (27.8%) vs 23 (18.1%) vs 22 (25.9%)	49 (38.9%) vs 40 (31.5%) vs 20 (23.5%)	15 (11.9%) vs 16 (12.6%) vs 3 (3.5%)	NI	NI	NI
Studie 23	Garvey et al	2022	152 vs 152	152 vs 152		81 (53.3%) vs 33 (21.7%)	46 (30.3%) vs 7 (4.6%)	53 (34.9%) vs 36 (23.7%)	47 (30.9%) vs 17 (11.2%)	NI	24 (15.8%) vs 23 (15.1%)	NI	20 (13.2%) vs 10 (6.6%)
Studie 24	Wilding et al	2021	1306 vs 655	1306 vs 655		577 (44.2%) vs 114 (17.4%)	324 (24.8%) vs 43 (6.6%)	412 (31.5%) vs 104 (15.9%)	306 (23.4%) vs 62 (9.5%)	NI	130 (10.0%) vs 36 (5.5%)	NI	NI

GERD	Gastritis	Dyspepsie	Acute pancreatitis	Steatorroe	Darmobstructie	Diverticulitis	**Lever- en galaandoeningen**	Hepatitis	Cholelithiase	Cholecystitis	**Onderzoeken**	Verhoogde pancreasenzymen	**Respiratoir en infectieus**
NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	NI	0 vs 0	NI	NI	NI		NI	1 (0.3%) vs 1 (0.3%)	NI		NI	
NI	NI	71 (11.3) vs 62 (9.7) vs 56 (8.9) vs 27 (4.2)	1 (0.2) vs 1 (0.2) vs 1 (0.2) vs 1 (0.2)	NI	NI	NI		NI	4 (0.6%) vs 9 (1.4%) vs 7 (1.1%) vs 6 (0.9%)	4 (0.7%) vs 8 (1.3%) vs 6 (1%) vs 3 (0.5)		NI	
19 (6.6%) vs 7 (2.4%)	NI	27 (9.4%) vs 9 (3.1%)	1 (0.3%) vs 1 (0.3%)	NI	NI	NI		NI	4 (1.4%) vs 3 (1.0%)	1 (0.3%) vs 1 (0.3%)		NI	
7.2 vs 7.2	NI	NI	NI	16.1 vs 0.9	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	NI	NI	Zie notitie	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	8 (8.6%) vs 9 (9.7) vs 7 (7.8) vs 6 (6.3) vs 3 (3.2) vs 3 (3.1)	NI	0 vs 0 vs 0 vs 0 vs 5 (5.3) vs 0	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
10 (5.7) vs 1 (0.6)	NI	15 (8.5) vs 2 (1.1)	NI	NI	NI	NI		NI	1 (0.6%) vs 0 (0%)	0 (0%) vs 1 (0.6%)		9 (5.1) vs 5 (2.8)	
NI	NI	2(7) vs 0	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
98 (7%) vs 18 (2%)	142 (9%) vs 46 (6%)	154 (10%) vs 35 (5%)	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		146 (10%) vs 23 (3%)	
NI	NI	19 (10%): 0 (0%) vs 1 (2%) vs 9 (18%) vs 9 (18%)	1 (1%): 0 (0%) vs 0 (0%) vs 1 (2%) vs 0 (0%)	NI	1 (1%): 0 (0%) vs 1 (2%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)	NI		1 (1%): 0 (0%) vs 1 (2%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)	5 (3%): 0 (0%) vs 1 (2%) vs 2 (4%) vs 2 (4%)	NI		NI	
NI	NI	11 (12%) vs 3 (3%)	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	236 (9.5) vs 39 (3.1)	10 (0.4%) vs 1 (<0.1%)	NI	NI	NI		NI	20 (0.8%) vs 5 (0.4%)	16 (0.7%) vs 0 (0%)		62 (2.5%) vs 13 (1.1%)	
NI	NI	7 (21.9%) vs 2 (7.1%)	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	
NI	NI	20 (9.4%) vs 4 (1.9%)	0	NI	NI	NI		NI	1 (<0.1%) vs 0 (0%)	NI		0	
NI	NI	5.6% vs 2.1%	0	NI	NI	NI		NI	1 (<0.1%) vs 1 (<0.1%)	2 (<0.1%) vs 0 (0%)		NI	
2 (4%) vs 2 (4%) vs 6 (12%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	0 vs 0 vs 1 (2%)	NI		NI	
NI	NI	NI	1 (1%) vs 0 vs 0 vs 0 vs 0 vs 2 (2%) vs 0 vs 0 vs 1 (1%)	NI	NI	NI		NI	NI			NI	
NI	NI	11 (8.7%) vs 15 (11.8%) vs 5 (5.9%)	0 vs 1 (0.8) vs 0	NI	NI	NI		NI	1 (0.8%) vs 2 (1.6%) vs 1 (1.2%)	NI		NI	
NI	20 (13.2%) vs 4 (2.6%)	20 (13.2%) vs 7 (4.6%)	0 vs 0	NI	NI	NI		NI	3 (2.0%) vs 2 (1.3%)	NI		NI	
NI	NI	135 (10.3%) vs 23 (3.5%)	3 (0.2%) vs 0	NI	NI	NI		NI	23 (1.8%) vs 4 (0.6%)	NI		NI	

vBLWI	Nasofaryngitis	Bronchitis	Influenza	**Hartaandoeningen**	Palpitaties	Tachycardie	Hypertensie	**Zenuwstelselaandoeningen**	Hoofdpijn	Tremor	Vertigo	Amnesie	Epilepsie	Duizeligheid	**Endocriene aandoeningen**
8.7% vs 11.2%	8.3% vs 8.1%	NI	NI		NI	NI	NI		17.5% vs 8.7%	NI	NI	NI	NI	6.9% vs 3.7%	
57 (9·9%) vs 49 (8·6%) vs 64 (11·2%)	29 (5·1%) vs 32 (5·6%) vs 31 (5·4%)	NI	NI		NI	NI	NI		79 (13·8%) vs 91 (16·0%) vs 53 (9·3%)	NI	NI	NI	NI	54 (9·4%) vs 44 (7·7%) vs 15 (2·6%)	
NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		139 (23.8%) vs 35 (17.5%)	34 (5.8) vs 2 (1.0)	NI	NI	NI	85 (14.6%) vs 9 (4.5%)	
8 (2.4%) vs 18 (5.4%)	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI	
NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		41 (6.5) vs 43 (6.8) vs 41 (6.5) vs 42 (6.5)	NI	NI	NI	NI	26 (4.1) vs 35 (5.5) vs 26 (4.1) vs 15 (2.3)	
25 (8.7%) vs 21 (7.2%)	NI	NI	12 (4.2%) vs 25 (8.6%)		NI	NI	NI		27 (9.4%) vs 22 (7.5%)	NI	NI	NI	NI	20 (7.0%) vs 6 (2.1%)	
6.3 vs 5.4	6.3 vs 2.7	NI	12.5 vs 10.0		NI	NI	NI		10.9 vs 8.9	NI	NI	NI	NI	NI	
NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		2 (10%) vs 1 (4) vs 2 (9.1) vs 0	NI	NI	NI	NI	NI	
NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI	
NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI	
18 (10.2) vs 19 (10.6)	15 (8.5) vs 18 (10.1)	NI	9 (5.1) vs 9 (5.0)		NI	NI	NI		25 (14.2) vs 20 (11.2)	NI	NI	NI	NI	NI	
NI	NI	NI	1(4) vs 3(12)		NI	NI	NI		3(11) vs 0	NI	NI	NI	NI	4(15) vs 0	
235 (16%) vs 119 (16%)	396 (26%) vs 209 (28%)	114 (8%) vs 62 (8%)	181 (12%) vs 79 (11%)		NI	NI	75 (5%) vs 47 (6%)		270 (18%) vs 122 (16%)	NI	NI	NI	NI	146 (10%) vs 54 (7%)	
55 (28%): 13 (27%) vs 17 (35%) vs 12 (24%) vs 13 (27%)	NI	NI	40 (21%): 8 (16%) vs 8 (17%) vs 11 (22%) vs 13 (27%)		9 (5%): 1 (2%) vs 0 (0%) vs 6 (12%) vs 2 (4%)	NI	NI		40 (21%): 9 (18%) vs 10 (21%) vs 10 (20%) vs 11 (22%)	NI	NI	NI	NI	33 (17%): 3 (6%) vs 4 (8%) vs 15 (31%) vs 11 (22%)	
10 (11%) vs 14 (15%)		NI	NI		NI	NI	NI		5 (5%) vs 5 (5%)	NI	NI	NI	NI	3 (3%) vs 0	
213 (8.6) vs 122 (9.8)	427 (17.2) vs 234 (18.8)	0 vs 2 (0.2)	144 (5.8) vs 66 (5.3)		NI	NI	NI		327 (13.2) vs 154 (12.4)	NI	NI	NI	NI	167 (6.7) vs 60 (4.8)	
NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		11 (34.4%) vs 3 (10.7%)	NI	NI	NI	NI	6 (18.8%) vs 1 (3.6%)	
26 (12.3%) vs 23 (11.0%)	36(17.0%)vs 47 (22.4%)	7 (3.3%) vs 11(5.2%)	15(7.1%) vs 22 (10.5%)		2/212 (<0.1%) vs 4/210 (<0.1%)	NI	NI		27 (12.7%) vs 26 (12.4%)	NI	NI	NI	NI	22 (10.4) vs 18 (8.6%)	
22.5% vs 10.7%	9.2% vs 6.4%	NI	3.5% vs 9.3%		NI	NI	NI		14.1% vs 9.3%	NI	NI	NI	NI	6.3% vs 4.3%	
8 (16%) vs 16 (32%) vs 14 (28%)	1 (2%) vs 3 (6%) vs 0	NI	NI		NI	NI	NI		1 (2%) vs 3 (6%) vs 1 (2%)	NI	NI	NI	NI	NI	
NI	16 (16%) vs 23 (23%) vs 19 (18%) vs 15 (15%) vs 19 (19%) vs 16 (16%) vs 20 (19%) vs 16 (16%) vs 16 (12%)	NI	NI		NI	NI	NI		7 (7%) vs 15 (15%) vs 10 (10%) vs 10 (10%) vs 21 (21%) vs 14 (14%) vs 11 (11%) vs 15 (15%) vs 15 (11%)	NI	NI	NI	NI	NI	
9 (7.1%) vs 19 (15.0%) vs 18 (21.2%)	10 (7.9%) vs 11 (8.7%) vs 9 (10.6%)	NI	5 (4.0%) vs 14 (11.0%) vs 6 (7.1%)		NI	NI	NI		20 (15.9%) vs 18 (14.2%) vs 10 (11.8%)	NI	NI	NI	NI	NI	
20 (13.2%) vs 23 (15.1%)	24 (15.8%) vs 23 (15.1%)	NI	20 (13.2%) vs 16 (10.5%)		NI	NI	NI		16 (10.5%) vs 16 (10.5%)	NI	NI	NI	NI	NI	
114 (8.7%) vs 80 (12.2%)	281 (21.5%) vs 133 (20.3%)	NI	NI		NI	NI	NI		198 (15.2%) vs 80 (12.2%)	NI	NI	NI	NI	NI	

Hypoglycemie	**Nier- en urineweg-aandoeningen**	UWI	Acuut nierfalen	**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**	Erectiestoornissen	Onregelmatige menstruatie	Opvliegers	Hyperhidrosis	**Huid- en onderhuidaandoeningen**	Rash	Pruritis	Alopecie (haaruitval)	**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**	Reacties op injectieplaats	Vermoeidheid
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	36 (5.7) vs 31 (4.9) vs 32 (5.1) vs 6 (0.9)		29 (4.6) vs 36 (5.7) vs 18 (2.9) vs 2 (0.3)	NI
0 vs 0		11 (3.8%) vs 15 (5.1%)	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	20 (7.0%) vs 4 (1.4%)		32 (11.1%) vs 3 (1.0%)	20 (7.0%) vs 9 (3.1%)
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		7 (4.0) vs 13 (7.3)	NI
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
NI		121 (8%) vs 43 (6%)	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		91 (6%) vs 60 (8%)	152 (10%) vs 57 (8%)
NI		17 (9%): 3 (6%) vs 5 (10%) vs 6 (12%) vs 3 (6%)	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	11 (6%): 2 (4%) vs 0 (0%) vs 3 (6%) vs 6 (12%)		36 (18%): 8 (16%) vs 10 (21%) vs 11 (22%) vs 7 (14%)	33 (17%): 4 (8%) vs 6 (12%) vs 15 (31%) vs 8 (16%)
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		7 (8%) vs 8 (9%)	NI
32 (1.3%) vs 13 (1%)		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		142 (5.7) vs 93 (7.5)	185 (7.5) vs 65 (5.2)
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		Injection-site bruising: 7 (21.9%) vs 4 (14.3%) Injection-site erythema: 4 (12.5%) vs 0 (0%)	5 (15.6%) vs 0 (0%)
11 (5.2%) vs 5(2.4%)		15 (7.1%) vs 11(5.2%)	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	17 (8.0%) vs 11(5.2%)
NI		5.6% vs 2.1%	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	9.2% vs 3.6%
NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		0 vs 5 (10%) vs 6 (12%)	0 vs 4 (8%) vs 5 (10%)
1 (1%) vs 4 (4%) vs 4 (4%) vs 5 (5%) vs 9 (9%) vs 8 (8%) vs 10 (10%) vs 4 (4%) vs 8 (6%)		NI	NI		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI
0 vs 1 (0.8) vs 0		NI	1 (0.8) vs 0 vs 1 (1.2)		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		0 vs 14 (11.0%) vs 5 (5.9%)	12 (9.5%) vs 14 (11.0%) vs 4 (4.7%)
4 (2.6%) vs 0 (0.0%)		NI	0 vs 0		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		10 (6.6%) vs 15 (9.9%)	NI
8 (0.6%) vs 5 (0.8%)		NI	3 (0.2%) vs 2 (0.3%)		NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		65 (5.0%) vs 44 (6.7%)	NI

Anafylactische reactie	**NKO/ MKA**	Kiespijn/tandpijn	Aandoening van tanden	Aandoening van het tandvlees	Dysgeusie	Tinnitus	Droge mond	**Psychische stoornissen**	Angst	Slapeloosheid	Slaperigheid	Nervositeit	Geïrriteerdheid	**Serious adverse events**	Dood
NI		NI	NI	NI	NI	NI	9.1% vs 2.6%		4.8% vs 4.3%	9.8% vs 6.7%	NI	NI	NI	NI	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	43 (7·5%) vs 42 (7·4%) vs 11 (1·9%)		9 (1·6%) vs 12 (2·1%) vs 12 (2·1%)	43 (7·5%) vs 36 (6·3%) vs 29 (5·1%)	NI	NI	NI	9 (1·6%) vs 9 (1·6%) vs 8 (1.4)	1/573 vs 0 vs 0
NI		NI	NI	NI	NI	31 (5.3%) v	47 (8.0%) vs 6 (3.0%)		30 (5.1) vs 7 (3.5)	51 (8.7%) vs 12 (6.0%)	NI	NI	NI	2/584 vs 0	0
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (0.3%) vs 1 (0.3%)
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	32 (5.1) vs 44 (6.9) vs 40 (6.3) vs 44 (6.8)	1 (0.2) vs 2 (0.3) vs 4 (0.6) vs 4 (0.6)
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		9 (3.1%) vs 19 (6.5%)	NI	NI	NI	NI	17 (5.9%) vs 14 (4.8%)	1 (0.3%) vs 1 (0.3%)
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	4 (20%) vs 0 vs 5 (22.7) vs 0		NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI	0
NI		(5.6) vs 1 (1.1) vs 1 (1.1) vs 1 (1.0)							2 (2.2%) vs 2 (2.2) vs 0 vs 0 vs 0 vs 1 (1.0)	5 (5.4) vs 2 (2.2) vs 0 vs 0 vs 2 (2.1) vs 2 (2.0)		0 vs 2 (2.2) vs 0 vs 0 vs 0 vs 0		NI	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	6 (3.4) vs 6 (3.4)	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	0 vs 0	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI							227 (15%) vs 96 (13%)	NI
NI		NI	NI	NI	2 (1%): 1 (2	NI	9 (5%): 2 (4%) vs 0 (0%) vs 3 (6%) vs 4 (8%)		NI	NI	NI	NI	Zie notitie	16 (8%): 2 (4%) vs 4 (8%) vs 6 (12%) vs 4 (8%)	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	2 (2%) vs 0	NI	NI	NI	0	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	154 (6.2%) vs 62 (5.0%)	1/2487 vs 2/1244
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	0	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		14 (<0.1%) vs 11 (<0.1%)	6 (<0.1%) vs 10 (<0.1%)	NI	NI	NI	9 (4.2%) vs 5 (2.4%)	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	6 (4.2%) vs 2 (1.4%)	0 vs 0
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	2 (4%) vs 0 vs 3 (6%)	NI
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	3 (3%) vs 1 (1%) vs 3 (3%) vs 0 vs 4 (4%) vs 0 vs 1 (1%) vs 3 (3%) vs 4 (3%)	0 vs 0 vs 0 vs 0 vs 0 vs 0 vs 1 (1%) vs 0 vs 0
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	10 (7.9) vs 14 (11.0) vs 6 (7.1)	0 vs 0 vs 0
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	12 (7.9%) vs 18 (11.8%)	1 (0.7%) vs 0
NI		NI	NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	128 (9.8%) vs 42 (6.4%)	NI

Levensbedreigend	Hospitalisatie	Blijvende schade	Congenitale afwijking	Medical or surgical intervention	Neoplasmen
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	2 (<0.1%) vs 0	NI	NI	2 (<0.1%) vs 0	NI
Zie notities	NI	NI	NI	NI	3 (0.9%) vs 3 (0.9%)
NI	NI	NI	NI	NI	5 (0.8) vs 3 (0.5) vs 9 (1.4) vs 7 (1.1)
NI	NI	NI	NI	NI	5 (1.7%) vs 3 (1.0%)
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	0 vs 1 (0.6)
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	5 (0.3%) vs 3 (0.3%)
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	12/212 vs 4/210
NI	NI	NI	NI	NI	15/142 (0.1%) vs 7/140 (<0.1%)
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	3 (3%) vs 1 (1%) vs 3 (3%) vs 0 vs 4 (4%) vs 0 vs 1 (1%) vs 3 (3%) vs 4 (3%)
NI	NI	NI	NI	NI	3 (2.4%) vs 3 (2.4%) vs 1 (1.2%)
NI	NI	NI	NI	NI	2 (1.3%) vs 4 (2.6%)
NI	N	NI	NI	NI	14 (1.1%) vs 7 (1.1%)

Supplement 7: Tabel met alle nevenwerkingen, per geneesmiddel

Interventies	**Maagdarmstelsel aandoeningen**	Nausea	Braken	Diarree	Obstipatie	Verminderde eetlust	Buikpijn	Anale/rectale pijn	Flatulentie	GERD	Gastritis
Naltrexone/bupropion 32/360 mg		29.8-34.1 vs 10.5-5.3	8.5 - 11 vs 2 - 6.5	4.5 - 5.5 vs 3.7 - 4.9	15.7 - 24.1 vs 5.6 - 14	NI	5.5 vs 1.5	NI	NI	NI	NI
Naltrexone/bupropion 16 mg/360mg		27.2 vs 5.3	6.3 vs 2.5	5.4 vs 4.9	15.8 vs 5.6	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Tirzepatide 10-15 mg		8.1-39.7 vs 2.7-14	5.7 - 18 vs 1.2 - 1.4	10.7 - 31 vs 4.8 - 9.2	23 vs 6.8	9.4 vs 4.1	10.5 vs 2.4	NI	6.6 vs 2.7	6.6 vs 2.4	NI
Tirzepatide 15		31 vs 9.5	12.2 vs 1.7	23 vs 7.3	11.7 vs 5.8	NI	4.9 vs 3.3	NI	NI	NI	NI
Tirzepatide 10		33.3 vs 9.5	10.7 vs 1.7	21.2 vs 7.3	17.1 vs 5.8	NI	5.3 vs 3.3	NI	NI	NI	NI
Tirzepatide 5 mg		24.6 vs 9.5	8.3 vs 1.7	18.7 vs 7.3	16.8 vs 5.8	NI	4.9 vs 3.3	NI	NI	NI	NI
Orlistat 120 mg 3dd		7.4 - 10.7 vs 10.9	2.1 vs NI	12 - 75.9 vs 21.8	0 - 7.4 vs 10	NI	11.6 - 17 vs 17.3	NI	10.5 vs NI	7.2 vs 7.2	NI
Liraglutide 3.0 mg		26.7- 65 vs 6.7 - 26	7.4 - 23.2 vs 0 - 6	12 - 34.4 vs 7.8 - 16.4	11.9 - 34 vs 3.4 - 18.6	9.9 - 37 vs 1.4 - 7.1	5.2 - 37 vs 1.4 - 6	NI	3.2 - 16 vs 1 - 10	5.7 - 12 vs 0.6 - 2	9 vs 6
Liraglutide 2.4 mg		37.6 vs 7.1	15.1 vs 2	12.0 vs 10.2	12.9 vs 10.2	NI	6.5 vs 5.1	NI	4.3 vs 1	NI	NI
Liraglutide 1.8 mg		32.2 vs 7.1	10 vs 2	10 vs 10.2	10 vs 10.2	NI	5.5 vs 5.1	NI	4.4 vs 1	NI	NI
Liraglutide 1.2 mg		24.2 - 40 vs 4 - 7	5.3 - 7 vs 2 - 4	8.4 - 11 vs 4 - 10.2	8.4 - 11 vs 4 - 10.2	NI	0 - 7.4 vs 5.1 - 8	NI	0 vs 1	NI	NI
Semaglutide 2.4 mg		44.2-61.6 vs 17.4 - 21.7	24.8 - 30.3 vs 4.6 - 6.6	31.5 - 34.9 vs 15.9 - 23.7	23.4 - 38.8 vs 9.5 - 11.2	11.9 vs 3.5	10 - 15.8 vs 5.5 - 15.1	NI	13.2 vs 6.6	NI	13.2 vs 2.6
Semaglutide 0.4		49 vs 18	22 vs 4	27 vs 12	28 vs 4	19 vs 4	NI	NI	NI	NI	NI
Semaglutide 0.3		54 vs 18	21 vs 4	27 vs 12	19 vs 4	18 vs 4	NI	NI	NI	NI	NI

Dyspepsie	Acute pancreatitis	Steatorroe	Darmobstructie	Diverticulitis	**Lever- en galaandoeningen**	Hepatitis	Cholelithiase	Cholecystitis	**Onderzoeken**	Verhoogde pancreasenzymen	**Respiratoir en infectieus**	vBLWI	Nasofaryngitis	Bronchitis
NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI		8.7 - 9.9 vs 11.2	5.1 - 8.3 vs 5.4 - 8.1	NI
NI	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI		8.6 vs 11.2	5.6 vs 5.4	NI
9.4 vs 3.1	0 - 0.3 vs 0 - 0.3	NI	NI	NI		NI	0.3 - 1.4 vs 0.3 - 1	0.3 vs 0.3		NI		2.4 - 8.7 vs 5.4 - 7.2	NI	NI
11.3 vs 4.2	0.2 vs 0.2	NI	NI	NI		NI	0.6 vs 0.9	0.7 vs 0.5		NI		NI	NI	NI
9.7 vs 4.2	0.2 vs 0.2	NI	NI	NI		NI	1.4 vs 0.9	1.3 vs 0.5		NI		NI	NI	NI
8.9 vs 4.2	0.2 vs 0.2	NI	NI	NI		NI	1.1 vs 0.9	1 vs 0.5		NI		NI	NI	NI
3.2 vs NI	NI	5.3 - 38.9 vs 0.9	NI	NI		NI	NI	NI		NI		NI	NI	NI
5.6 - 21.9 vs 0 - 7.1	0 - 2 vs 0 - 1	0 vs 0	0 vs 0 - 1	NI		0 vs 0-1	<0.1 - 4 vs 0 - 2	0 - 0.7		2.5 - 10 vs 1.1 - 3		8.6 - 32 vs 9.8 - 35	0 - 26 vs 6.4 - 28	3.3 - 8 vs 5.2 - 8
9.7 vs 3.1	0 vs 0	0 vs 0	NI	NI		NI	NI	NI		NI		NI	NI	NI
7.8 vs 3.1	0 vs 0	0 vs 0	NI	NI		NI	NI	NI		NI		NI	NI	NI
6.3 - 7 vs 0 - 3.1	2 vs 0	0 vs 0	NI	NI		NI	NI	NI		NI		NI	NI	NI
8.7 - 13.2 vs 3.5 - 4.6	0.2 vs 0	NI	NI	NI		NI	0.8 vs 1.2	NI		NI		7.1 - 13.2 vs 12.2 - 15.1	7.9 - 21.5 vs 10.6 - 20.3	NI
NI	0 vs 1	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI		NI	19 vs 12	NI
NI	2 vs 1	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI		NI	16 vs 12	NI

Influenza	**Hartaandoeningen**	Palpitaties	Tachycardie	Hypertensie	**Zenuwstelselaandoeningen**	Hoofdpijn	Tremor	Amnesie	Epilepsie	Duizeligheid	**Endocriene aandoeningen**	Hypoglycemie	**Nier- en urineweg-aandoeningen**	UWI	Acuut nierfalen
NI		NI	NI	NI		13.8 - 23.8 vs 8.7 - 17.5	5.8 vs 1	NI	NI	6.9 - 14.6 vs 2.6 - 4.5		NI		NI	NI
NI		NI	NI	NI		16 vs 9.3	NI	NI	NI	7.7 vs 2.6		NI		NI	NI
4.2 vs 8.6		NI	NI	NI		9.4 vs 7.5	NI	NI	NI	7 vs 2.1		0 vs 0		3.8 vs 5.1	NI
NI		NI	NI	NI		6.5 vs 6.5	NI	NI	NI	4.1 vs 2.3		NI		NI	NI
NI		NI	NI	NI		6.8 vs 6.5	NI	NI	NI	5.5 vs 2.3		NI		NI	NI
NI		NI	NI	NI		6.5 vs 6.5	NI	NI	NI	4.1 vs 2.3		NI		NI	NI
12.5 vs 10		NI	NI	NI		4 - 10.9 vs 0 - 8.9	NI	NI	NI	NI		NI		NI	NI
3.5 - 27 vs 5 - 21		<0.1% - 12 vs 0 - 2	NI	5 vs 6		2 - 34.5 vs 5 - 22	NI	NI	NI	3 - 31 vs 4.3 - 8.6		0.8 - 5.2 vs 1 - 2.4		5.6 - 12 vs 2.1 - 10	0 vs 1.2
NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI		NI		NI	NI
NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI		NI		NI	NI
4 vs 12		NI	NI	NI		11 vs 0	NI	NI	NI	15 vs 0		NI		NI	NI
4 - 13.2 vs 10.5		NI	NI	NI		10.5 - 15.9 vs 10.5 - 12.2	NI	NI	NI	NI		0 - 2.6 vs 0 - 6		NI	0 - 0.8 vs 0 - 0.3
NI		NI	NI	NI		11 vs 11	NI	NI	NI	NI		8 vs 6		NI	NI
NI		NI	NI	NI		14 vs 11	NI	NI	NI	NI		10 vs 6		NI	NI

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Onregelmatige menstruatie	Opvliegers	Hyperhidrosis	**Huid- en onderhuidaandoeningen**	Rash	Pruritis	Alopecie (haaruitval)	**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**	Reacties op injectieplaats	Vermoeidheid	Anafylactische reactie	**NKO/ MKA**	Kiespijn/tandpijn
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	7 vs 1.4		11.1 vs 1	7 vs 3.1	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	5.7 vs 0.9		4.6 vs 0.3	NI	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	4.9 vs 0.9		5.7 vs 0.3	NI	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	5.1 vs 0.9		2.9 vs 0.3	NI	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		1.1 vs NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	6 - 12 vs 0 - 4		4 - 22 vs 7.3 - 21	7.5 - 31 vs 0 - 12	NI		0 vs 1
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		1.1 vs 1
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		5.6 vs 1
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		1.1 vs 1
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		0 - 6.6 vs 6.7 - 9.9	9.5 vs 4.7	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI
	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI	NI	NI		NI

Aandoening van tanden	Aandoening van het tandvlees	Dysgeusie	Droge mond	**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**	Tinnitus	Vertigo	**Psychische stoornissen**	Angst	Slapeloosheid	Slaperigheid	Nervositeit	Geïrriteerdheid	**Serious adverse events**	Dood
NI	NI	NI	7.5 - 9.1 vs 1.9 - 3		5.2 vs 0.5	NI		1.6 - 5.1 vs 2.1 - 4.3	7.5 - 9.8 vs 5.1 - 6.7	NI	NI	NI	1.6-2.1 vs 1.4	<0.1 vs 0
NI	NI	NI	7.4 vs 1.9		NI	NI		2.1 vs 2.1	6.3 vs 5.1	NI	NI	NI	1.6 vs 1.4	0 vs 0
NI	NI	NI	NI		NI	NI		3.1 vs 6.5	NI	NI	NI	NI	5.9 vs 4.8	0.3 vs 0.3
NI	NI	NI	NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	5.1 vs 6.8	0.2 vs 0.6
NI	NI	NI	NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	6.9 vs 6.8	0.3 vs 0.6
NI	NI	NI	NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	6.3 vs 6.8	0.6 vs 0.6
NI	NI	NI	0 vs NI		NI	NI		0 vs 1	2.1 vs 2	NI	NI	NI	NI	0 vs 0
NI	NI	0 - 2 vs 1 - 2	6 - 8 vs 0 - 4		NI	NI		<0.1% - 2.2 vs <0.1% - 1	<0.1% - 5.4 vs 0 - 2	NI	0 vs 0	NI	3 - 15 vs 1.4 - 13	0 - <0.1 vs 0 - <0.1
NI	NI	NI	NI		NI	NI		2.2 vs 1	2.2 vs 2	NI	2.2 vs 0	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI		NI	NI		0 vs 1	0 vs 2	NI	0 vs 0	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI		NI	NI		0 vs 1	0 vs 2	NI	0 vs 0	NI	0 vs 0	NI
NI	NI	NI	NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	7.9 - 9.8 vs 6.4 - 11.8	0 - 0.7 vs 0
NI	NI	NI	NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	1 vs 3	1 vs 0
NI	NI	NI	NI		NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI	0 vs 3	0 vs 0

Levensbedreigend	Hospitalisatie	Blijvende schade	Congenitale afwijking	Medical or surgical intervention	Neoplasmen
NI	<0.1% vs 0	NI	NI	<0.1% vs 0	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	1.7 - 3 vs 1 - 3
NI	NI	NI	NI	NI	0.8 vs 1.1
NI	NI	NI	NI	NI	0.5 vs 1.1
NI	NI	NI	NI	NI	1.4 vs 1.1
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	0 - 3 vs <0.1 - 0.6
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	NI
NI	NI	NI	NI	NI	1.1 - 2.4 vs 1.1 - 2.6
NI	NI	NI	NI	NI	1 vs 3
NI	NI	NI	NI	NI	0 vs 3