

Tirzepatide versus semaglutide bij obesitas

Sedert de publicatie van onze Folia-artikels over tirzepatide (Folia september 2023 en Folia november 2024) is de SURMOUNT-5-studie verschenen. Het gaat om de eerste RCT waarin tirzepatide en semaglutide-injectie direct met elkaar worden vergeleken, bij patiënten met obesitas zonder diabetes. Hier volgt een samenvatting van de studie en enkele commentaren.

Kernboodschappen

- De SURMOUNT-5-studie is de eerste RCT bij patiënten met obesitas zonder diabetes waarin tirzepatide en semaglutide direct met elkaar worden vergeleken, aan de maximaal verdragen dosis. De patiënten hadden **geen diabetes** en hadden een BMI van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (of $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ met minstens één overgewichtgerelateerde comorbiditeit).
- Tirzepatide leidde tot meer gewichtsverlies dan semaglutide-injectie (8 kg extra gewichtsverlies na 72 weken behandeling; $p < 0,001$). Door de open-label (niet-geblindeerde) studie-opzet is performance bias niet uit te sluiten.
- De gastro-intestinale tolerantie was minder goed met semaglutide (bijna tweemaal zoveel patiënten stopten hierdoor de behandeling). Reacties ter hoogte van de injectieplaats waren daarentegen frequenter met tirzepatide (8,6 % versus 0,3 %).
- **Conclusie van het BCFI: Bij patiënten met obesitas zonder diabetes** leidt tirzepatide tot meer gewichtsverlies dan semaglutide. Of dit verschil zich vertaalt in minder klinische langetermijncomplicaties van obesitas moet nog worden aangetoond. [Bijgewerkt op 11/12/2025:] Ook **bij patiënten met diabetes** moet de klinische superioriteit van tirzepatide ten opzichte van semaglutide voor wat betreft preventie van diabetescomplicaties nog worden aangetoond.

Waarom is deze studie belangrijk?

In de Folia van november 2024 wezen we er op dat indirecte gegevens een groter gewichtsverlies suggereren voor tirzepatide, een gecombineerde GIP/GLP-1-analoog, dan voor GLP-1-analogen zoals semaglutide.

De indirecte gegevens zijn afkomstig uit (voor details, zie Folia november 2024):

- een netwerkmeta-analyse bij patiënten met type-2-diabetes waarin GLP-1-analogen onderling werden vergeleken, en
- een retrospectieve cohortstudie waarin nieuwe gebruikers van tirzepatide werden vergeleken met nieuwe gebruikers van semaglutide bij patiënten met obesitas, van wie de helft ook type 2-diabetes had.

We meldden ook dat er een eerste RCT lopende was bij niet-diabetische patiënten met obesitas waarin het effect van tirzepatide op het gewicht wordt vergeleken met semaglutide (SURMOUNT-5). Deze studie is nu gepubliceerd.¹⁻³ Hieronder de belangrijkste elementen.

Opzet van de studie

- De SURMOUNT-5-studie is een **open-label** (d.w.z. niet-geblindeerde) studie, gesponsord door het bedrijf dat tirzepatide commercialiseert.
- De ongeveer 750 geïncludeerde patiënten waren uitsluitend **niet-diabetisch**. Ze kregen ofwel tirzepatide ofwel semaglutide-injectie aan de maximaal verdragen dosis, bovenop een programma voor aanpassing van de levensstijl. De behandeling duurde 72 weken.

Resultaten in het kort

- Tirzepatide leidde tot meer **gewichtsverlies** (primair eindpunt) dan semaglutide. Patiënten in de tirzepatidegroep verloren

ongeveer 20% lichaamsgewicht (verlies van ongeveer 23 kg) tegenover een verlies van ongeveer 14% lichaamsgewicht in de semaglutidegroep (verlies van 15 kg). Dit betekende 8 kg extra gewichtsverlies met tirzepatide in vergelijking met semaglutide na 72 weken behandeling ($p < 0,001$).

- Een vergelijkbaar aandeel patiënten (ongeveer 9 op 10) bereikte de maximaal getolereerde dosis: 15 mg s.c./week voor tirzepatide en 2,4 mg s.c./week voor semaglutide.
- De gastro-intestinale tolerantie was minder goed met semaglutide. Bijna tweemaal zoveel patiënten in de semaglutidegroep stopten de behandeling omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats waren frequenter met tirzepatide dan met semaglutide (8,6 % versus 0,3 %).

Beperkingen van de studie

- De belangrijkste beperking is de open-label (niet-geblindeerde) studie-opzet.
- De studie is gesponsord door het bedrijf dat tirzepatide commercialiseert.
- Er zijn weinig details beschikbaar over het programma van levensstijlaanpassing dat bij alle patiënten werd toegepast.

Commentaar van het BCFI

- De SURMOUNT-5-studie toont dat tirzepatide meer gewichtsverlies geeft dan semaglutide. Volgende commentaren lijken ons echter belangrijk.
 - De open-label (niet-geblindeerde) studie-opzet is een belangrijke beperking omdat het een invloed kan hebben op de gevonden verschillen tussen de groepen. Wanneer geweten is welke behandeling de patiënt krijgt – in een context waarin eerdere gegevens reeds op mogelijke superioriteit van tirzepatide wijzen – kan **performance bias** optreden: patiënten die geloven dat ze het meest doeltreffende middel krijgen, kunnen meer gemotiveerd zijn voor bijkomende aanpassingen van de levensstijl, en zorgverleners die op de hoogte zijn van de toegediende behandeling kunnen hun gedrag of klinische beslissingen aanpassen en zo de resultaten beïnvloeden.
 - Het gewichtsverlies in deze studie door zowel tirzepatide als semaglutide is klinisch relevant. Maar we weten niet of het verschil in lichaamsgewicht zich vertaalt in minder klinische langetermijncomplicaties van obesitas.
- Meer gegevens zijn nodig, vooral op harde eindpunten (dus op de langetermijncomplicaties), om de plaats van gecombineerde GIP/GLP-1-analogen ten opzichte van GLP-1-analogen te bepalen, **zowel bij type 2-diabetes als bij obesitas**.
- Met verschillende GLP-1-analogen is reeds een positief klinisch effect vastgesteld dat verder gaat dan gewichtsverlies.
 - **Bij patiënten met diabetes** toonden de LEADER-studie (liraglutide) en de SUSTAIN-6-studie (semaglutide-injectie) cardiovasculaire voordelen (zie Folia februari 2017 en Folia mei 2019 voor enkele commentaren bij deze studies).
 - **Bij patiënten met obesitas** zonder diabetes toonde de SELECT-studie cardiovasculaire voordelen voor semaglutide-injectie (zie Folia januari 2024 voor enkele commentaren bij deze studie).
 - We besteden binnenkort in de Folia aandacht aan volgende twee studies: (1) de FLOW-studie die een positief effect van semaglutide-injectie toont op de progressie van het nierlijden **bij patiënten met diabetes en chronisch nierlijden**, en (2) de SOUL-studie die een voordeel van semaglutide oraal toont op het optreden van cardiovasculaire events **bij patiënten met diabetes en hoog risico van cardiovasculaire en/of renale complicaties**.
- Met tirzepatide zijn twee grootschalige gerandomiseerde studies lopende, **zowel bij diabetes als bij obesitas**.
- **Conclusie van het BCFI: Bij patiënten met obesitas zonder diabetes** leidt tirzepatide tot meer gewichtsverlies dan semaglutide. Of dit verschil zich vertaalt in minder klinische langetermijncomplicaties van obesitas moet nog worden aangetoond. **Bij patiënten met diabetes** [bijgewerkt op 11/12/2025:] toonde één studie⁴ een licht voordeel op de glykemiecontrole voor tirzepatide in vergelijking met semaglutide (verschil in HbA1c van ongeveer 0,1 tot 0,4%, afhankelijk van de toegediende dosis tirzepatide, zie Folia september 2023). In deze studie werd ook een beperkte gewichtsafname vastgesteld (secundair eindpunt). De klinische superioriteit van tirzepatide ten opzichte van semaglutide voor wat betreft preventie van diabetescomplicaties, moet nog worden aangetoond.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Semaglutide-injectie bij obesitas: Wegovy® (zie Repertorium)
- Tirzepatide: Mounjaro® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Aronne LJ, Horn DB, le Roux CX et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *NEJM* 2025;393:26-36 (DOI: 10.1056/NEJMoa2416394)
- 2 NEJM Journal Watch 15/05/2025: Tirzepatide vs. Semaglutide for Patients with Obesity: A Head-to-Head Trial.
- 3 ACP Journal Club (Ann Intern Med 2025;178:JC122; doi:10.7326/ANNALS-25-04321-JC): In adults with obesity but without type 2 diabetes, tirzepatide increased weight loss at 72 wk compared with semaglutide
- 4 Frías JP, et al ; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515 (DOI: 10.1056/NEJMoa2107519)

Colofon

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

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

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.